

Dermatolojide Yaşam Kalitesi ve Ölçümü

QUALITY OF LIFE AND ITS MEASUREMENT IN DERMATOLOGY

Osman KÖSE*, Ali Rıza GÜR**

* Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Dermatolojik hastalıklarda yaşam kalitesi, bakım kalitesi ve yaşam kalitesi ölçümü son zamanlarda kullanılmaya başlamıştır. Bu makalede dermatolojide yaşam kalitesi ölçümünü kullanmak isteyen klinisyenlere rehber olmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşam Kalitesi, Bakım Kalitesi, Yaşam Kalitesi Ölçümü, Dermatoloji

T Klin Dermatoloji 2000, 10:270-274

Summary

Quality of life, quality of care and measurement of quality of life have been used in dermatologic diseases, recently. In this article, we aim to guide to clinicians who wish to use quality of life measures in dermatology.

Key Words: Quality of life, Quality of care, Measurement of quality of life, Dermatology

T Klin J Dermatol 2000, 10:270-274

Günlük yaşantımıza giren ve kullandığımız her üründe daha nitelikli örneklerin sunulması için gerekliliği tartışmasız olan "kalite" anlayışı sağlık hizmeti sunulan tıp alanında da giderek daha çok kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Yaşam standartlarının süratle değişmesi ile yaşama bakış açılarındaki değişim "yaşam kalitesi" tanımını tıpta kullanılabilir hale getirmiştir. Tıp alanında hastalıkların yaşam kalitesine etkisi, bakım kalitesi, tıpta kalite güvencesinin sağlanması ve geliştirilmesi, tıp eğitiminde standartizasyonun sağlanması ve hasta tatmini kalitenin önemli uygulama alanlarını oluşturmaktadır. Dermatolojide son 5 yılda en sık görülen dermatolojik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (1-5). Bu çalışmalarda dermatolojik hastalıkların hasta yaşamı üzerine etkileri konularında ilginç sonuçlar elde edilmiş bu sonuçlar tanı ve tedavi

konularında yeni ilkelerin saptanmasına yol açmıştır.

Bakım Kalitesi

Amerikan Ulusal Tıp Enstitüsünün yaptığı tanıma göre "Bakım Kalitesi" (Quality of Care) "Kişiler ve topluluklar için güncel profesyonel bilgilerle donatılmış kişilerce sunulan sağlık hizmeti ile istenilen sağlık sonuçlarının elde edilmesidir" (5). Bakım kalitesi 3 temel bazda ele alınabilir. Bunlar yapı, süreç ve sonuçtur. Yapı, sağlık hizmetinin sunulduğu mekan ve hizmeti sunan ekibi kapsar. Süreç hizmetin sunulmasındaki ana öğe olup hizmetle ilgili her eylemi içerir. Sonuç ise hastanın sunulan sağlık hizmeti ile mevcut ve gelecek sağlık statüsünde oluşan değişimdir. Bakım kalitesinin geliştirilmesinin gerekliliğinin anlaşılması ile beraber Dünya sağlık örgütünün başlattığı ve farklı merkezlerde uygulanan tedavi ve bakım ilkelerinin tek bir yöntemle ve daha iyi yapılmasını sağlama amacıyla bakım kalite programları ilk kez diabetes mellitus hastalığında uygulanmıştır (5). Bakım kalitesinin geliştirilmesinde etki edilebilen en önemli aşama süreç aşamasıdır. Bakım kalitesinin

Geliş Tarihi: 28.09.1999

Yazışma Adresi: Dr.Osman KÖSE
GATA Dermatoloji AD
06018, Etilik, ANKARA

geliştirilmesinde iki önemli yöntem vardır. İlki, açık olarak belirlenen süreç kriterleri ile bakımın denetlenmesidir. Buna örnek diyabetli hastaların belirli periyotlarla rutin olarak fundoskopik ve dermatolojik muayeneden geçirilmeleridir. Bir diğeri ise yeni elde edilen bilimsel kanıtlarla hazırlanan değerlere uygunluğunun test edilmesidir. Tip II diyabetli hastaların Hb A1C düzeylerinin %9,5 düzeyinde tutulmaya çalışılması gibi (5). Bu örneklerden de anlaşılacağı gibi bakım kalitesi için spesifik kriterler elde etmek gerekmektedir. Bunun için bir komite tarafından tüm literatürler incelenerek güncel bilgiler ışığında kategorize edilen veriler açık ve ayrıntılı olarak dökümanite edilmelidir.

Yaşam Kalitesinin Ölçülmesi

Dermatolojik hastalıklar insan yaşantısında çok önemli etkilere sahiptir. Dermatolojik hastalıklarda yaşam kalitesinin ölçülmesi; öncelikle hastalıkların kişinin psikolojik ve sosyal yaşantısına etkilerinin saptanması, hastaların hastalığı nasıl algıladıklarının anlaşılması, tedavi sonuçlarının hastanın psiko-sosyal durumu üzerinde yaptığı değişikliklerin belirlenmesi için uygulanmaktadır. Bu testler klinik araştırmalarda (Faz 3 aşamasında) yeni tedavi yöntemlerinin hastanın yaşam kalitesine etkilerini de göstermektedir (6).

Pratik olarak yaşam kalitesinin ölçümü anket bazında hazırlanan objektif sorularla gerçekleşir. Bu anketler genellikle hastalığa ait ve onun yarattığı durumla ilgili soruları içerirler. Yaşam kalitesinin ölçülmesi için bugüne kadar 100 civarında test geliştirilmiş ve halen yenileri de eklenmektedir. Bu testler 3 ana grupta değerlendirilir.

1. Hastalıklara Özgü Testler: Dermatolojideki bazı hastalıklarla ilgili olarak geliştirilen hastalıklara ait yaşam kalitesinin değişkenlerini belirler.

2. Dermatolojiye Özgü Testler: Bu testler dermatolojideki tüm hastalıklara uygulanabilir.

3. Genel Sağlığa Özgü Testler: Dermatoloji dışındaki hastalıklara da uygulanan ve genel sağlık politikalarının belirlenmesine yardımcı olabilecek testlerdir (1,6,7).

Dermatoloji pratik uygulamasında ilk iki grup daha çok kullanılmaktadır.

1. Hastalıklara Özgü Testler: Dermatolojik hastalıklar içinde en çok psoriasis, akne, atopik

dermatit ve ekzema ile ilgili klinik testler hazırlanmıştır. Bugün psoriasis ile ilgili olanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Psoriasis ile ilgili olarak Finlay tarafından ilk önce Psoriasis Disability Index (=Psoriasis Yeti Yitimi İndeksi) geliştirilmiştir. Bu testte son bir ay içinde hastalığın kişinin günlük aktivitesine ve psikolojik durumuna etkisi 15 soruluk bir anket ile değerlendirilmektedir (8). Bu test bazı ülkelerde yatan psoriasisli hastaların tedavilerinde (UVB, siklosporin) elde edilen sonuçların yaşam kalitesine etkilerinin ölçülmesinde ve hasta takibinde kullanılmaktadır (9). Bunların dışında Gupta tarafından geliştirilmiş değişik testler de vardır. Psoriasis Life Stress Inventory (=Psoriasis Yaşam Stres Envanteri) yaşam kalitesi üzerine psoriasis hastalığının etkilerini araştırmak için düzenlenmiştir (10). Yine aynı araştırmacı tarafından geliştirilen bir diğer testte hastalığın yaşam kalitesine etkisinin yaş ve cins farkı gözetip gözetmediği araştırılmış ve 18-45 yaş arasında hastalığın kişi yaşamını daha fazla etkilediği ancak cins farkı göstermediği ortaya çıkmıştır (11). Ekzemada Psoriasis Disability Index'den geliştirilen Eczema Disability Index (=EDI) kullanılmaktadır. EDI 15 soru ile 5 ana konuda (günlük aktivite, okul/iş, kişisel ilişkiler, boş zaman aktiviteleri ve tedavi) hastalığın yaşam kalitesine etkisini araştırmaktadır (12). Atopik dermatit dermatolojinin bir diğer kronik gidişli hastalığıdır ve hasta ile beraber ailenin de yaşam kalitesine olumsuz etkileri olmaktadır. Atopic Dermatitis Disability Index (=ADDI) bu konudaki etkili ve güvenilir bir testtir. Finlay'ın atopik dermatitli bir grup hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların bu hastalıktan dolayı utanç duydukları ve bu hastalık yerine diyabet veya hipertansiyon olmayı yeğledikleri saptanmıştır (13).

Akne konusunda en uzun süredir ve yaygın olarak kullanılan test Acne Disability Index (=Akne Yeti Yitimi İndeksi) denilen 10 soruluk bir testtir. Bu testte aknenin kişilik, sosyal ilişkiler ve psikolojik etkileri araştırılmaya çalışılmaktadır (14).

CADI (=Cardiff Acne Disability Test) ise bu testten geliştirilen 5 soruluk daha kısa bir test olup son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır (15). APSEA (=Assesments of the Psychological and Social Effects of Acne) yeni geliştirilen bir diğer test olup 15 soru ile akneli hastaları sosyal ve

psikolojik yönden test etmek için kullanılmaktadır (16). Akne ayrıca genel testlerle de değerlendirilip sosyal, psikolojik ve emosyonel yönden etkileri saptanabilir (17).

Onikomikozlar özellikle son zamanlarda yaşam kalitesine etkisi yönüyle en çok araştırılan hastalık grubu olmuştur (18-20). Yapılan çalışmalarda onikomikozların kişilere fiziksel, psiko-sosyal ve ekonomik yönden etkileri araştırılmış ve hastalıktan utanma, tırnakların ağrı yapması, tırnak kesmede ve ayakkabı giymede zorluk oluşturması en önemli sorunlar olarak saptanmış ve onikomikozların sosyal durum ve iş yaşantısına etkilerinin sanılandan fazla olduğu belirlenmiştir (18,19). Elewski'nin yaptığı bir çalışmada ayak tırnağı onikomikozlarındaki hastalara 11 soruluk bir anket uygulanmış ve hastalığın fiziksel ve psikososyal yönleriyle hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede etkilediği hastaların sosyal ilişkilerini ve sportif faaliyetlerini bozduğu ortaya konmuştur (20).

2. Dermatolojiye Özgü Testler: Tüm dermatolojik hastalıklarda kullanılabilecek çok sayıda test bulunmaktadır (21-23). Bu konuyla ilgili ilk kez Finlay tarafından Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DLQI =Dermatology Life Quality Index) adıyla hazırlanmış olan index oldukça pratik olarak kullanılan bir yaşam kalite indeksidir. Bu test dermatolojik herhangi bir hastalığa özgü değildir, tüm hastalıklar için uygulanabilir. Testin içeriğinde hastalıkla ilgili 10 adet soru bulunmakta ve bu sorulara 4 farklı yanıt verilmektedir. Genel olarak bu testte hastalığın son bir hafta içinde sosyal, fiziksel aktivasyonları etkileme yönü anlaşılmasına çalışılmaktadır (6). IMPACT (=Impact of Skin Disease Scale) bir başka test olup deri hastalıklarının psikiyatrik morbidite üzerine etkilerinin saptanması için kullanılır. Bu test hastadaki değişimleri tespit amacıyla da kullanılmaktadır (24).

SKINDEX tüm dermatolojik hastalıklarda kullanılabilecek hastanın fonksiyonel, emosyonel ve semptomatik yönden değerlendirilmesini sağlayan 23 sorudan oluşan bir testtir. Bu test bugün için hastaların hastalıktan etkilenme derecelerinin saptanmasında, tedavi etkinliğinin belirlenmesinde, farklı hastalıkların yaşam kalitesine etkilerinin anlaşılmasında kullanılmaktadır (25).

Akneli hastalarda Skindex uygulaması sonucunda yaşlı hastalardaki psikolojik değerler genç hastalara göre daha yüksek bulunmuş, yaşam kalitesinin yaşlı hastalarda daha fazla etkilendiği saptanmıştır. Bu sonuçlar daha önce bulunanlardan farklıdır (19). Morgan ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve dermatolojik hastalıkların hepsinde uygulanabilen psikososyal yönü daha geniş olan bir testte vardır. Burada hastaların deri hastalıkları ile ilgili olarak kendilerini nasıl hissettikleri, hastalıklarının günlük fiziksel aktivasyonlarını, kişisel ilişkileri ile sosyal aktivite ve uyumlarını nasıl etkilediğini ortaya çıkarmak amacıyla bir test uygulanmaktadır. Bu test de psiko-sosyal olarak utanma, umutsuzluk, üzüntü ve sinirlilik ana başlık olarak alınmış bunlara göre değerlendirme yapılmıştır (7). Değişik bazı dermatolojik hastalıklarda uygulanan bu testin sonucunda toplam skor ekzema, akne ve keratinizasyon bozukluklarında yüksek, malign ve benign tümörlerde düşük bulunmuştur. Genç yaşlarda total psikososyal skor, utanma ve üzüntü skorları daha yüksek bulunmuştur. Bunların dışında dermatolojik hastalıklarla ilgili olarak behçet hastalığı, darier hastalığı, ekzema, ürtiker, onikomikoz, bazal hücreli karsinoma ve bacak ülserlerinde kişilerin psikososyal durumlarını değerlendirmek için çok sayıda dermatolojiye özgü test uygulanmıştır (26,31). Ayrıca inflamatuvar deri hastalıklarının şiddetini saptamak için Dermatology Index of Disease Severity (=DIDS) adlı bir index geliştirilmiş ve özellikle psoriasis ve dermatitlerde kullanılması önerilmiştir (32). Uygulanan tüm bu testlerin güvenilirliği sağlam kişilerce karşılaştırmalı çalışma ile yeniden test edilerek ölçülebilir. Bu testlerle amaç tedavi sonrası gelişmeleri takip etmek, hastaları hastalıkları konusunda bilgilendirmek ve nihai olarak ise hastaların daha iyi bir yaşam kalitesine ulaşmasını sağlamaktır. Yaşam kalitesini artıran bir diğer etken bazı dermatolojik hastalıklarda hastanın yatırılarak tedavi edilmesidir. Yapılan bir çalışmada özellikle atopik dermatit ve yaygın ekzemalı hastaların yatırılarak tedavi edilmelerinin yaşam kalitesini olumlu etkilediği belirlenmiştir (13).

3. Genel Sağlığa Yönelik Testler: Bu iki grup dışında genel sağlık anketleri de vardır. Bunlardan Sickness Impact Profile (=SIP) en sık kullanılan test olup hastalıkların zaman içinde yaşam kalitesine etkileri araştırılmaktadır (33). Bunun dışında

da genel sağlık ile ilgili değişik testler mevcuttur (1).

Çocuklarda Yaşam Kalite Ölçümü

Çocuklarda oluşan dermatolojik hastalıklar konusunda da değişik testler vardır. Ancak bu testlerin uygulanmasında önemli zorluklar yaşanmaktadır. Bu konuda çocukların soruları anlamasındaki zorluklar, yaşla beraber değerlendirilmeye esas alınacak aktivitelerde oluşan değişim nedeniyle değerlendirmedeki standardizasyon zorluğu, ailelerin ve çocuğun hastalıktan etkilenme derecelerinin farklılığı önemli sorunlardır (34-36). Bu alanda uygulanan iki önemli test vardır. İlki hastalıklarla ilgili olarak hasta ailesinin yanıtlaştığı 35 soruluk bir test olan Pediatric Symptom Checklistdir (34). Diğeri ise 4-16 yaş arasındaki çocuklara sorulabilen 10 adet soruyla hazırlanan Children's DLQI adıyla hazırlanan bir testtir (35). Bu iki test de dermatolojiye özgü testler olup tüm hastalıklarda uygulanabilirler. Bunlar dışında atopik dermatit konusunda ailelere yönelik hazırlanmış testler de vardır (37).

Testlerin Seçimi

Sayılan tüm testlerin seçiminde testin uygulama amacı önemlidir. Klinik uygulamalarda kullanımı en sık görülen uygulama biçimidir. Hasta sorunlarının daha iyi anlaşılması, tedavilerden sonraki gelişmelerin takip edilmesi, klinik gelişmelerin saptanmasında da kullanım alanı bulmuşlardır. Klinik araştırmalarda ise yaşam kalitesinin ölçümü özellikle yeni tedavilerin yaşam kalitesini arttırmaya yönelik etkilerini değerlendirmek için kullanılır.

Test seçiminde eğer dermatolojik hastalıklar arasındaki fark saptanmak isteniyorsa "Dermatolojiye Özgü Testler", hastanın yaşam kalitesine ait ayrıntılı bilgi isteniyorsa "Hastalıklara Özgü Testler" veya "Genel Sağlık Testleri" uygulanabilir.

Bu testlerin klinik araştırmalar sırasında araştırmadan önce ve sonra (ya da takipte) olmak üzere 2 kez yapılması önerilmektedir. Bunların dışında finansal ve politik amaçlarla da uygulanan testler mevcuttur. Bugün için dermatolojide oldukça yeni uygulama alanı bulan yaşam kalite ölçüm testlerinin sayısı her geçen gün artmaktadır.

Aynı alanda birbirinden habersiz olarak geliştirilen testlerin standardizasyonun sağlanamaması elde edilen sonuçların birbirleriyle karşılaştırılıp hastalıklar ve tedaviler ile ilgili genel sonuçlar elde edilmesini engellemektedir.

Sonuç olarak bugün oldukça sık kullanılmaya başlanan yaşam kalitesi, bakım kalitesi ve yaşam kalitesi ölçüm testleri ile ilgili olarak bilgiler sunulmaya çalışılmıştır. Ülkemizde yaşam kalitesinin ölçümü, hastalıkların yaşam kalitesine etkileri ile ilgili çalışmalara henüz rastlanmamaktadır. Ancak hastalıkların yaşam kalitesine etkileri diğer tıp alanlarında olduğu gibi dermatolojide de giderek önem kazanmaktadır. Bu testler ülkemizde de uygulanarak hastaların aldıkları tıbbi tedaviden memnuniyetleri, hekimlerin hastalarının hastalıkları ile ilgili duygularını anlayıp anlamadığı, hastane ve hekimin tıbbi açıdan yeterlilikleri, tanı, tetkik ve tedaviler hakkında hastalara yeteri kadar ve açık bilgi verilip verilmediği uygun sorulardan oluşan anketlerle anlaşılabilir. Bu makalede ilgili testler ayrıntılı biçimde açıklanmış ve konu ile ilgilenen kişilere kaynaklara ulaşmada kolaylık sağlanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology; a practical guide. Br J Dermatol 1997; 136:305-14.
2. Blumenthal D. Quality of Care; What is it N Eng J Med 1996; 335(12): 891-3.
3. Lober CW. Dermatology; Positioned for Health Care Reform Arch Dermatol 1996; 132:1065-6.
4. Jemec GB, Wulf HC. Quality assurance in dermatology the development of a framework Int J Dermatol 1997; 36:721-6.
5. Brook RH.,Mc Glynn EA. Measuring quality of care. N Eng J Med 1996; 335(13):966-70.
6. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index; A simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19:210-6.
7. Morgan M, Creedy RM, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality life scales; A measures of the impact of skin diseases. Br J Dermatol 1997; 136:202-6.
8. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis -an index of disability. Clin Exp Dermatol 1987; 12:8-11.
9. Finlay A., Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. Br J Dermatol 1995; 132:236-44.
10. Gupta MA, Gupta AK. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1995; 75:240-3.

11. Gupta MA, Gupta AK. Age and gender difference in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol* 1995; 34:700-3.
12. Rajagopalan R, Anderson RT. The profile of patient with contact dermatitis and a suspicion of contact allergy (History, physical characteristics and dermatology spesific quality of life). *Am J Contact Dermatol* 1997; 8(1):26-31.
13. Onsun N. Atopik dermatit ve Yaşam Kalitesi. *Türkderm* 1998; 32 (1): 7.
14. Motley RJ, Finlay AY. How much disability is caused by acne ? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 1-3.
15. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 1-3.
16. Layton AM, Eady A, Cunliffe WJ. A reassesment of acne what constitutes severe acne? *Br J Dermatol* 1991; 125 (38): 35-6.
17. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown JI, Ryan HJ. The quality of acne ; a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672-6.
18. Drake LA, Scher RK, Smith EB. Effect of onychomycosis on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:702-4.
19. Drake LA. Impact of onychomycosis on quality of life *J Am Podiatr Med Assoc* 1997; 87(11): 507-11.
20. Elewski BE. The effect of toenail onychomycosis on patient quality of life *Int J Dermatol* 1997; 36 (10) : 754-6.
21. Finlay AY. Skin disease disability measuring its magnitude. *Keio J Med* 1998; 47 (3):131-4.
22. Finlay AY. Quality of life assesments in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(4): 291-6.
23. Jemec GR, Wulf HC. Patient-physician consensus on quality of life in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21(3):177-9.
24. Wessley SL, Lewis GH. The classification of psychiatric morbidity in attenders at a dermatology clinic. *Br J Psychiatry* 1989; 155:686-91.
25. Chren MM, Losek RJ, Quinn LM. Skindex ,a quality of life measure for patients with skin disease: reliability, validity and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996; 107:707-13.
26. Blackford S, Roberts D, Salek MS, Finlay A. Basal cell carcinoma cause little handicap. *Qual Life Res* 1996; 5(2): 191-4.
27. Blackford J, Roberts DL, Finlay AY. What is the impact on quality of life of the skin manifestations of Behçet's syndrome? *Br J Dermatol* 1995; 133 (Suppl 145): 35-6.
28. Harris A, Burge SM, Dykes PJ, Finlay AY. Handicap in Darier's disease and Hailey-hailey disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:959-63.
29. O'Donnell BF, Lawler F, Simpson J. Chronic Urticaria: Impact on quality of life. *Br J Dermatol* 1995; 133 (Suppl 45); 27-9.
30. Hyland RE. Quality of life of leg ulcer patients: questionnaire and preliminary findings. *J Wound Care* 1994; 3;294-8.
31. Faust HB, Mirowski GW, Chuang Tsu ve ark. Outcomes research : An overview *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:999-1006.
32. Faust HB, Genin R, Chuang TY, Lewis LW. Reliability Testing of the Dermatology Index of Disease Severity (=DIDS). *Arch Dermatol* 1997; 133:1443-8.
33. Bergner M, Bobbit RA, Carter WB. The Sickness Impact Profile: revelopment and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19:787-805.
34. Rauch DK, Jellinek MS, Murphy JM. Screening for psychosocial dysfunction in pediatric dermatology practice. *Clin Pediatr* 1991; 30:493-7.
35. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132:942-9.
36. Lewis-Jones MS, Lawson V, HillG, Finlay AY. Monitoring childhood skin disease handicap *Br J Dermatol* 1996; 135 (Suppl 47):52.
37. Lawson V, Lewis-Jones MS, Raid P. Family impact of childhood atopic eczema. *Br J Dermatol* 1995; 133 (Suppl 45) :19.