



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Interleukin-6 sebagai faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini

Evaluasi berbagai terapi psoriasis pustulosa generalisata menggunakan *Pustular Symptom Score* di RSUP dr. Sardjito

Hubungan antara pekerjaan sebagai tenaga kesehatan dengan kejadian dermatitis kontak akibat kerja

Peranan edukasi, terapi okupasi dan fisioterapi pada morbus hansen tipe multibasiler dengan kecacatan derajat dua

Pruritus akuagenik pada penderita polisitemia vera

Langerhans cell histiocytosis: penegakan diagnosis

Dermoskopi pada penyakit inflamasi kulit

MDVI	Vol. 48	No. 1	Hal. 1 - 48	Jakarta Januari 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-------------	-------------------------	----------------

DAFTAR ISI

ARTIKEL ASLI

- Interleukin-6 Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Reaksi Lepra Dini 1 - 7
Agnes Sri Siswati, Lintang Unggul Rini, Hanggoro Tri Rinonce
- Evaluasi Berbagai Terapi Psoriasis Pustulosa Generalisata Menggunakan *Pustular Symptom Score* di RSUP Dr. Sardjito 8 - 13
Novian Febiyanto, He Yeon Asva Nafaisa, Sunardi Radiono, Sri Awalia Febriana, Niken Indrastuti, Arief Budiyanto, Fajar Waskito

ARTIKEL KHUSUS

- Hubungan Antara Pekerjaan Sebagai Tenaga Kesehatan dengan Kejadian Dermatitis Kontak Akibat Kerja 14 - 22
Irwan Saputra Batubara, Andira Hardjodipuro, Sandra Widaty

LAPORAN KASUS

- Peranan Edukasi, Terapi Okupasi dan Fisioterapi pada Morbus Hansen Tipe Multibasiler dengan Kecacatan Derajat Dua 23 - 28
Dhelya Widasmara, Faradiani Rasyidi, Muhammad Barlian Nugroho
- Pruritus Akuagenik pada Penderita Polisitemia Vera 29 - 33
Yefta, Agnes Sri Siswati, Dwi Retno Adi Winarni
- Langerhans Cell Histiocytosis*: Penegakan Diagnosis 34 - 38
Elliana Wahyuanggradewi, Kharisma Yuliasis Widiasri, Jeffrey Giantoro, Niken Indrastuti, Niken Trisnowati*

TINJAUAN PUSTAKA

- Dermoskopi pada Penyakit Inflamasi Kulit 39 - 48
Melody Febriana Andardewi, Roro Inge Ade Krisanti, Windy Keumala Budianti, Evita Halim Effendi

PRURITUS AKUAGENIK PADA PENDERITA POLISITEMIA VERA

Yefta*, Agnes Sri Siswati, Dwi Retno Adi Winarni

Departemen Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran, Keperawatan, dan Kesehatan Masyarakat
Universitas Gadjah Mada / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Pruritus akuagenik (PA) merupakan kondisi kulit yang ditandai rasa gatal tanpa adanya lesi akibat kontak dengan air terutama air hangat (>38oC). Prevalensi bervariasi dari 31%-69% pada pasien polisitemia vera (PV). Pruritus akuagenik dapat memengaruhi psikologi dan menurunkan kualitas hidup penderitanya. Wanita 58 tahun dengan PV yang mendapatkan kemoterapi hidroksiurea, datang ke poli kulit dan kelamin RSUP Dr. Sardjito dengan keluhan gatal pada dada, perut, punggung, tangan, dan kaki. Keluhan muncul setiap hari, terutama setelah mandi (air hangat) sejak 6 bulan. Pasien menyangkal adanya bercak/ruam pada kulit yang gatal. Pemeriksaan darah rutin didapatkan peningkatan hemoglobin, eritrositosis dan trombositosis. Pasien didiagnosis PA dan diterapi cetirizine 1x10 mg, serta urea topikal 2x/hari. Terdapat penurunan rasa gatal, yang diukur dengan Visual Analogue Scale (VAS), setelah dua minggu terapi dari 7 menjadi 3. Pada PV terdapat peningkatan aktivitas asetilkolinesterase dan histamin pada serabut saraf di kelenjar ekkrin sehingga mencetuskan gatal karena induksi air. Keluhan gatal, tanpa lesi kulit primer, peningkatan hemoglobin dan eliminasi diagnosis banding lain merupakan kunci penegakan diagnosis PA. Pruritus akuagenik sering terjadi pada pasien PV. Terapi cetirizine dan emolien efektif dalam mengatasi PA pada pasien PV.

Kata kunci : Pruritus akuagenik, polisitemia vera, hidroksiurea

AQUAGENIC PRURITUS IN PATIENT WITH POLYCYTHEMIA VERA

ABSTRACT

Aquagenic pruritus (AP) is a skin condition characterized by itching without any lesions due to contact with water, especially warm water (> 38oC). The prevalence varies from 31 to 69% in polycythemia vera (PV) patients. Aquagenic pruritus can affect psychology and reduce the quality of life. A 58-year-old woman with PV who received hydroxyurea chemotherapy, came to the dermatovenereology clinic Dr. Sardjito hospital with complaints of itching in the chest, abdomen, back, hands, and feet. Complaints appeared every day, especially after bathing with warm water for the past six months. The patient denied the appearance of primary cutaneous lesion. Routine blood examination revealed an increase in hemoglobin, erythrocytosis and thrombocytosis. The patient was diagnosed with PA and treated with cetirizine 1x10 mg, and topical urea 2x/day. The VAS score, which was used for evaluating the itch, had decrease from 7 to 3 within two weeks of therapy. In PV, there is an increase in acetylcholinesterase and histamine activity on nerve fibers in the eccrine glands, triggering itching due to water induction. Complaints of itching, without primary skin lesions, increased hemoglobin and elimination of other differential diagnoses are the keys to diagnosis of PA. Aquagenic pruritus is common in PV patients. Cetirizine and emollient are effective in treating PA in PV patients.

Keywords: Aquagenic pruritus, polycythemia vera, hydroxyurea

Korespondensi:

Jalan Farmako, Gd. Radiopetro Lt. 3
Senolowo, Sekip Utara, Mlati, Sleman,
Yogyakarta, 55281
Telp: +6282322733524
E-mail: yefta.yft@gmail.com

PENDAHULUAN

Polisitemia vera (PV) adalah keganasan mieloproliferatif yang ditandai produksi sel darah secara berlebihan akibat hipersensitivitas proses hematopoiesis sehingga didapatkan peningkatan hemoglobin, leukosit granulosit, trombosit dan hematokrit.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa insidensi dari penyakit ini mencapai 1/36.000-1/100.000 dan prevalensinya 1/3.300 jiwa di seluruh dunia. Polisitemia vera umumnya terjadi pada usia 50-70 tahun.² Insiden polisitemia vera di Indonesia adalah 1,9 per 100.000 populasi dalam setahun.³ Berdasarkan data rekam medis RSUP Dr. Sardjito periode 2015-2019 tercatat 313 kasus penderita PV.

Kriteria diagnosis PV menurut WHO tahun 2016 yaitu kadar Hb >16,5 g/dl (pria), >16,0g/dl (wanita) atau Hct>49% (pria), >48% (wanita) atau terdapat bukti peningkatan massa sel darah merah; biopsi sumsum tulang menunjukkan hiperselularitas termasuk proliferasi eritrosit, granulositik dengan megakariosit pleomorfik.⁴ Gejala PV tidak spesifik, seperti sakit kepala, pusing, gangguan penglihatan, dan pruritus.⁵

Terapi polisitemia vera adalah obat kemoterapi sitostatika hidroksiurea; aspirin untuk mencegah terbentuknya thrombus serta tindakan flebotomi dengan tujuan menurunkan kadar hematokrit < 45% sehingga mencegah timbulnya hiperviskositas darah. Dosis hidroksiurea 2x500 mg/hari dapat digunakan dalam terapi polisitemia vera, selain itu pemberian aspirin dengan dosis 40-100 mg/hari terbukti efektif dalam pencegahan pembentukan trombus. Pemberian hidroksiurea dapat menimbulkan efek samping pada kuku berupa melanonikia.²

Pruritus akuagenik (PA) merupakan kondisi kulit ditandai dengan timbulnya rasa gatal tanpa lesi kulit setelah kontak dengan air terutama air hangat (>38°C). Prevalensi PA bervariasi dari 31%-69% pada pasien PV. Hampir setengah dari kasus PA mendahului gejala penyakit PV dan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kualitas hidup penderita. Pruritus yang berhubungan dengan PV ditandai sebagai sensasi kulit yang gatal, kesemutan, dan terbakar, yang muncul setelah berkontak dengan air, terutama selama mandi air hangat. Faktor pemicu lainnya adalah perubahan suhu tiba-tiba dan berkeringat. Predileksi PA cenderung terjadi pada permukaan ekstensor ekstremitas, area interskapular, dada dan dinding perut dengan berbagai tingkat keparahan.^{2,6}

Laporan kasus ini dibuat untuk memberikan penjelasan mengenai penyebab, patofisiologi, diagnosis banding, penegakan diagnosis dan tatalaksana PA pada pasien PV.

KASUS

Wanita 58 tahun rujukan poli hematoonkologi penyakit dalam dengan PV datang ke poli kulit dan kelamin RSUP Dr. Sardjito dengan keluhan utama gatal pada dada, perut, punggung, tangan dan kaki sejak 6 bulan lalu. Keluhan gatal muncul setiap hari, terutama setelah mandi (air hangat). Pasien menyangkal adanya kelainan pada kulit yang gatal. Tiga bulan sebelum pemeriksaan, kuku jari tangan dan kaki berubah warna menjadi kehitaman. Keluhan gatal disekitar kuku, nyeri, maupun demam disangkal. Riwayat trauma pada kuku disangkal. Pasien terdiagnosis PV sejak enam bulan lalu dan mendapatkan terapi berupa Miniaspi® (Aspirin) 1x80 mg/hari dan kemoterapi oral berupa Cytodrox ® (Hidroksiurea) 2x500 mg/hari.

Pemeriksaan status dermatologis didapatkan pada dada, perut, punggung, lengan dan tungkai kulit kesan *xerotic* (Gambar 1). Pada seluruh kuku jari tangan dan kaki tampak diskolorisasi kehitaman berbentuk garis lurus (ukuran lebar ± 1-2 mm) (Gambar 2). Diagnosis banding awal keluhan gatal adalah PA, *xerotic skin* dan dermatitis atopik. Diagnosis banding lesi pada kuku adalah melanonikia yang mungkin disebabkan hidroksiurea, tinea unguium, dan melanoma subungual.

Pemeriksaan KOH 30% pada kuku tidak didapatkan adanya elemen jamur. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan peningkatan hemoglobin (16,6 g/dL), eritrosit (6,50x10⁶/uL), hematokrit (54,1%), leukosit (18,41x10³/ uL) dan trombosit (1,331 x 10³/uL), nilai laboratorium kimia darah lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan apusan darah tepi di dapatkan eritrositosis dengan kelainan morfologi eritrosit (anisositosis), leukositosis netrofilia absolut, reaktivitas netrofil dan monosit serta trombositosis. Pemeriksaan *Bone Marrow Puncture* (BMP) didapatkan peningkatan trombopoietik, granulopoietik, ditemukan mieloblas, limfoblas, dan monoblas. Diagnosis kerja pada pasien ini adalah pruritus akuagenik (PA) pada penderita polisitemia vera (PV) dan melanonikia yang mungkin disebabkan hidroksiurea. Terapi yang diberikan cetirizine 1x10 mg, krim urea 10% 2x/hari. Pasien diedukasi agar mandi tidak dengan menggunakan air hangat, menggunakan pakaian yang dapat menyerap keringat, perubahan warna kuku akibat

penggunaan kemoterapi hidroksiurea biasanya reversibel dalam 6-8 minggu.

Evaluasi gatal dengan *Visual Analogue Scale* (VAS) (skor 0 : tidak gatal; skor 10 : sangat gatal) turun menjadi 3 (nilai VAS gatal awal 7). Pemberian terapi antihistamin (cetirizine) dan urea 10% topikal efektif dalam mengurangi keluhan gatal pada PA. Kolaborasi multidisiplin dengan dokter spesialis penyakit dalam penting untuk terapi PA pada pasien PV.

PEMBAHASAN

Polisitemia vera (PV) adalah neoplasma mieloproliferatif ditandai eritrositosis dan trombositosis.⁷ Etiologi PV adalah mutasi gen Janus Kinase 2 sehingga terjadi hiperproduksi sel-sel darah.⁸ Manifestasi PV pada kulit adalah pruritus akuagenik (PA) dengan prevalensi 31%-69%. Gejala PA yaitu sensasi kulit gatal setelah kontak dengan air, terutama air hangat. Predileksi tersering PA meliputi permukaan ekstensor ekstremitas, area interskapular, dada dan dinding perut.⁶ Penelitian Lelonek tahun 2018 menunjukkan bahwa, 41,2% dari 102 pasien PV didapatkan keluhan PA dengan rerata intensitas pruritus $4,8 \pm 1,9$ poin *Visual Analogue Scale* (VAS). Pruritus akuagenik memiliki pengaruh pada

kualitas hidup pasien.⁹ Patofisiologi PA disebabkan peningkatan aktivitas asetilkolinesterase serabut saraf di sekitar kelenjar keringat ektrin, peningkatan histamin, dan degranulasi sel mast setelah tubuh kontak dengan air.¹⁰ Histamin, serotonin, prostaglandin berkontribusi pada induksi pruritus pasien polisitemia vera, dimana sinyal pruritus akan dibawa ke pusat persepsi gatal di thalamus.^{11,12}

Tatalaksana PA pada PV membutuhkan keterlibatan multidisiplin ilmu antara hematologi dan dermatologi. Beberapa terapi hematologi antara lain obat kemoterapi sitostatika hidroksiurea dan aspirin guna mencegah terbentuknya thrombus.² Dermatologi dapat mengelola PA pada pasien PV dengan pemberian antihistamin dan emolien. Pada kasus pasien mengeluh gatal pada dada, punggung, dan tangan yang terutama muncul setelah mandi (air hangat), tanpa adanya lesi kulit sejak 6 bulan lalu. Pasien merupakan penderita PV dengan hasil laboratorium terjadi peningkatan hemoglobin, eritrosit, leukosit dan trombosit. Berdasarkan gejala dan tanda tersebut pasien didiagnosis sebagai PA. Pasien diterapi dengan antihistamin cetirizine 1x10 mg dan emolien urea 10%. Beberapa penelitian merekomendasikan loratadine atau cetirizine (HI



Gambar 1. Pada dada, perut, punggung, lengan dan tungkai kulit kesan *xerotic*



Gambar 2. Pada seluruh kuku jari-jari tangan dan kaki tampak diskolorisasi kehitaman berbentuk garis lurus

blocker) dan cimetidine (*H2 blocker*) dalam menghambat aktivitas histamin. Lelonek melaporkan pengurangan gejala pruritus dengan anti-histamin pada sekitar 47% pasien PA.⁹ Emolien (pelembab) seperti gliserol, laktat, urea yang dioleskan 1-3 kali sehari menunjukkan efektivitas yang baik dalam mengurangi gatal pada PA.⁷

Melanonikia merupakan garis coklat atau kehitaman pada kuku. Melanonikia seringkali disebabkan oleh agen kemoterapi hidroksiurea, doksorubicin dan siklofosamid. Melanonikia yang diinduksi oleh hidroksiurea terjadi beberapa bulan setelah terapi, paling cepat 4 bulan dan paling lambat 5 tahun. Prevalensi melanonikia akibat hidroksiurea sekitar 4%.¹³ Patofisiologinya adalah hidroksiurea memacu melanogenesis fokal di matriks kuku diikuti oleh pengendapan melanin pada lempeng kuku. Melanonikia biasanya hilang spontan dalam 6-8 minggu setelah penghentian kemoterapi hidroksiurea.¹⁴

Pada kasus pasien mengeluhkan kuku jari tangan dan kaki berubah warna menjadi kehitaman, disertai adanya garis hitam pada kukunya setelah 3 bulan mengkonsumsi hidroksiurea. Pemeriksaan kuku dengan kalium hidroksida 30% (KOH 30%) tidak didapatkan adanya elemen jamur. Berdasarkan gejala dan tanda tersebut lesi kuku pasien didiagnosis melanonikia yang diinduksi hidroksiurea. Pasien di edukasi untuk tidak khawatir akan lesi pada kuku, dan warna kehitaman bersifat reversibel.

Pasien didiagnosis banding dengan *xerotic skin*. *Xerotic skin* merupakan kondisi kekeringan kulit disertai gangguan fungsi sawar kulit yang diakibatkan hilang atau berkurangnya kandungan air didalam stratum korneum. Kondisi ini ditandai dengan rasa gatal terus-menerus, garis halus, skuama menyerupai sisik ikan, eritema, dan fisura. Predileksi *xerotic skin* yaitu daerah lengan, tungkai bawah dan sisi lateral abdomen. Pada kasus ini, pasien mengeluhkan pruritus dirasa terutama setelah kontak dengan air hangat, tidak didapatkan lesi (skuama, eritema, fisura), dan terjadi abnormalitas dari laboratorium darah rutin, sehingga diagnosis banding *xerotic skin* dapat disingkirkan.^{15,16}

Diagnosis banding lain adalah dermatitis atopik (DA). Dermatitis atopik merupakan peradangan kulit kronis berulang, disertai rasa gatal, timbul pada tempat predileksi tertentu dan berhubungan dengan penyakit atopi lainnya, misalnya rinitis alergi dan asma bronkial. Dermatitis atopik dapat terjadi pada semua usia baik pada bayi, anak dan dewasa dengan predileksi yang berbeda-beda. Diagnosis DA dengan menggunakan kriteria Hanifin dan Rajka yaitu 3 kriteria mayor dan 3

minor.¹⁷ Pada kasus, pasien tidak memiliki riwayat atopi atau alergi sebelumnya, predileksi pruritus tidak sesuai dengan DA dan adanya abnormalitas darah rutin dapat menyingkirkan diagnosis banding DA pada kasus ini.

Keluhan kuku pasien didiagnosis banding dengan tinea unguium (onikomikosis). Tinea unguium merupakan infeksi kuku yang disebabkan jamur dermatofita, jamur nondermatofita atau ragi. Etiologi utama tinea unguium adalah *Trichophyton rubrum* (71-88%) dan *Trichophyton interdigitale* (9-22%). Manifestasi klinis tinea unguium yaitu distrofi lempeng kuku, hiperkeratosis, onikolisis, debris subungual, dan perubahan warna kuku. Pemeriksaan kuku dengan KOH 20-30% akan didapatkan hifa panjang dan atau artrospora.¹⁸ Pada kasus, kuku jari pasien hanya didapatkan diskolorisasi kehitaman tanpa kelainan anatomi lempeng kuku dan hasil pemeriksaan KOH kuku yang negatif, sehingga diagnosis banding tinea unguium dapat disingkirkan.

Diagnosis banding lain adalah melanoma subungual. Melanoma subungual adalah varian melanoma yang muncul dari matriks kuku. Melanonikia adalah manifestasi klinis pada 70% melanoma subungual. Banyak kasus melanoma subungual didahului riwayat trauma pada kuku. Tanda Hutchinson merupakan tanda khas yang ditandai adanya warna kehitaman pada posterior *nail fold*, lateral *nail fold* dan ujung kuku.¹⁹ Pada kasus, pasien menyangkal adanya trauma sebelum muncul keluhan pada kuku, tidak didapatkan tanda Hutchinson. Berdasarkan data tersebut diagnosis banding melanoma subungual dapat disingkirkan.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus pruritus akuagenik pada pasien polisitemia vera. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Agen kemoterapi hidroksiurea yang digunakan pasien ini memiliki peran dalam terjadinya melanonikia. Tatalaksana multidisiplin dengan bagian hematologi penting dalam manajemen pasien. Pemberian antihistamin dan emolien efektif mengurangi keluhan pruritus pada polisitemia vera.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Agnes Sri Siswati, Sp.KK(K) dan dr. Dwi Retno Adi Winarni, Sp.KK(K) yang telah membimbing dalam penulisan laporan kasus ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Spivak JL. Polycythemia vera. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):1-12
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):1-11
3. Cahyanur R, Rinaldi I. Pendekatan klinis polisitemia. *J Penyakit Dalam Indones*. 2019;6(3):156-161
4. A. Arber D, Orazi A. The updated WHO classification of hematological malignancies: the 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood J*. 2016;2(20):58-71.
5. Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Sliwa T, Beham-Schmid C, Gastl G, Geissler K, et al. Austrian recommendations for the management of polycythemia vera. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(17-18):535-42.
6. Falchi L, Verstovsek S. Polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Outcomes Manag*. 2018;25(8):371-84.
7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(1):133-43.
8. Holmström MO, Novotny GW, Petersen J, Aaboe-Jørgensen M, Hasselbalch HC, Andersen MH, et al. Progression of JAK2-mutant polycythemia vera to CALR-mutant myelofibrosis severely impacts on disease phenotype and response to therapy. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(13):3296-9.
9. Lelonek E, Matusiak L, Wróbel T, Szepietowski JC. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Clinical characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(5):496-500.
10. Jia R, Kralovics R. Progress in elucidation of molecular pathophysiology of myeloproliferative neoplasms and its application to therapeutic decisions. *Int J Hematol*. 2020;111(2):182-91.
11. Pereira MP, Kremer AE, Mettang T, Ständer S. Chronic pruritus in the absence of skin disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):337-48.
12. Stander S, Pereira M, Luger T. Neurobiology of the skin. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9 ed. New York: McGraw-Hill;2018.h.355-357
13. Schoenfeld J, Tulbert BH, Cusack CA. Transverse melanonychia and palmar hyperpigmentation secondary to hydroxyurea therapy. *Cutis*. 2017;99(5):E2-4.
14. Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, Kwatra SG. Cutaneous adverse reactions of anticancer agents. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):555-68.
15. Lacy F, Ziemer C. Xerosis cutis in the aging population: an approach to diagnosis and treatment. *Curr Geriatr Reports*. 2020;9(4):206-9.
16. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2019;17(S7):3-33.
17. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):91-101.
18. Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R. Tinea unguium: diagnosis and treatment in practice. *Mycopathologia*. 2017;182(1-2):95-100.
19. Littleton TW, Murray PM, Baratz ME. Subungual melanoma. *Orthop Clin North Am*. 2019;50(3):357-66.