

Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score: Modifikasi Sistem Skor Pada Sepsis Anak

Rismala Dewi

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Abstrak

Pendahuluan: *Society of Critical Care Medicine (SCCM) dan European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) mengeluarkan definisi sepsis terbaru (Sepsis-3) yaitu disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respon imun pejamu terhadap infeksi. Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) telah dipilih dan divalidasi sebagai sistem penilaian untuk mengukur disfungsi organ dikarenakan skor SOFA pada pasien dewasa dengan kecurigaan infeksi, sebanding atau bahkan lebih unggul daripada sistem penilaian lainnya dalam membedakan mortalitas rumah sakit. Untuk mengadaptasi definisi Sepsis-3, skor SOFA diadaptasi dan divalidasi untuk pasien anak-anak yang mengidap sakit kritis (pSOFA) dengan menggunakan kriteria yang telah disesuaikan berdasarkan usia. Hasil penelitian menunjukkan perkiraan mortalitas pada pSOFA saat waktu kedatangan, hari 2, 4, 7 dan 14 setelah masuk Pediatric Intensive Care Unit (PICU) lebih baik dibandingkan skor disfungsi organ lainnya. Evaluasi serial dari skor pSOFA pada hari pertama setelah masuk PICU juga sangat baik dalam memprediksi prognosis dari pasien pediatri onkologi yang memakai ventilator selama 3 hari, anak-anak dengan sepsis di PICU dan berguna untuk memprediksi mortalitas 30 hari pada populasi PICU, namun kurang berhasil dalam memprediksi lamanya pasien untuk dirawat di PICU.*

Kata kunci: *pediatric sequential organ failure assessment, prognosis, pediatric intensive care unit, sepsis, disfungsi organ.*

Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score: Modified Scoring System for Sepsis in Pediatrics Patient

Rismala Dewi

*Child Health Department, Faculty of Medicine University of Indonesia,
Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta*

Abstract

Introduction: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) defined sepsis as life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) was chosen and validated as a scoring system to predict organ dysfunction in adult patients with infection because SOFA score showed an equal or even better result than another scoring system in predicting hospital mortality. To adapt sepsis-3 definition in pediatric patients, SOFA was modified according to age into pediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score. The result showed that pSOFA score on admission day, day 2, 4, 7 and 14 in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) was better in predicting prognosis for pediatric oncology patients on mechanical ventilator, pediatric patients with sepsis and better in predicting 30-days mortality than another scoring system. However, pSOFA failed to predict the length of stay pediatric patients in PICU.

Keywords: pediatric sequential organ failure assessment, prognosis, pediatric intensive care unit, sepsis, organ dysfunction

Pendahuluan

Pada dua dekade terakhir, sepsis pada populasi anak dan dewasa didefinisikan sebagai *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang disebabkan oleh infeksi. Definisi ini sudah lama dikritik karena pengertiannya yang terlalu luas sehingga kondisi ringan seperti infeksi virus tanpa disfungsi organ dapat memenuhi kriteria tersebut. Hal tersebut dapat menyebabkan hampir semua penyakit infeksi berujung pada diagnosis sepsis.¹ Pada tahun 2016, *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) mengeluarkan definisi sepsis terbaru (Sepsis-3) yaitu disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respon imun pejamu terhadap infeksi.²

Sampai saat ini, sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang perlu mendapat perhatian khusus. Setidaknya sekitar 20 juta orang di seluruh dunia setiap tahunnya yang mengalami sepsis. Sekitar 20-50 persen orang yang dirawat karena sepsis dinyatakan meninggal. Angka tersebut merupakan representasi angka kematian pada negara maju yang hanya menempati 13% dari

populasi di dunia, sedangkan pada negara berkembang, penelitian mengenai hal ini masih dianggap kurang. Padahal, lebih dari 6 milyar penduduk berada di negara berkembang. Prevalensi, mortalitas dan morbiditas akibat sepsis yang terjadi pada orang dewasa tidak jauh berbeda dengan yang terjadi pada anak, sehingga sepsis anak perlu juga mendapat perhatian.³

Disfungsi organ yang terjadi pada sepsis memengaruhi mortalitas dan morbiditas pasien anak dengan sepsis. Untuk membantu penilaian disfungsi organ tersebut digunakan sistem skoring, dalam hal ini salah satunya diidentifikasi sebagai perubahan akut total skor *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA)³ 2. SOFA ini dipakai sebagai skor disfungsi organ pada pasien dewasa. Saat ini sudah banyak sistem skor yang digunakan untuk menilai disfungsi organ pada pasien dengan sakit kritis. Khusus pada pasien anak, skor yang digunakan untuk menilai disfungsi organ bergantung pada variabel-variabel yang di hitung seperti *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD), PELOD-2 yang telah diperbaharui, dan *Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score* (PMODS).⁴⁻⁶ Salah satu skor tersebut dapat dipertimbangkan untuk mengukur disfungsi organ pada anak untuk mengadaptasi definisi Sepsis-3, tetapi kisaran, skala dan cakupan skor

ini berbeda secara signifikan dengan skor SOFA yang akhirnya membuat penggunaan sistem skor secara bersamaan akan menjadi bermasalah.⁷

Konsensus Internasional ketiga untuk definisi sepsis dan syok sepsis (Sepsis-3) telah memilih skor SOFA sebagai sistem penilaian untuk mengukur disfungsi organ.² Satuan Tugas Sepsis-3 memvalidasi dan mendapatkan bahwa skor SOFA pada pasien dewasa dengan kecurigaan infeksi sebanding atau bahkan lebih unggul daripada sistem penilaian lainnya dalam membedakan mortalitas di rumah sakit.⁸ Penggunaan skor SOFA ini diharapkan dapat diadaptasi secara luas untuk pasien yang terbukti infeksi ataupun dengan kecurigaan infeksi. Namun, skor SOFA ini sendiri memiliki batasan bahwa skor SOFA dikembangkan untuk pasien dewasa. Tolok ukur yang bervariasi secara signifikan terhadap usia yang membuat skor SOFA ini tidak cocok untuk anak-anak. Dengan adanya batasan ini, maka dilakukan identifikasi area yang akan digunakan untuk pengembangan lebih lanjut.⁹

Skor SOFA merupakan sistem skoring yang menilai beberapa organ di tubuh yaitu neurologis, hematologi, hati, ginjal, dan tekanan darah atau hemodinamik. Semakin tinggi skor SOFA, semakin tinggi angka mortalitas. Skor SOFA dibuat sebagai alat penelitian untuk mengkategorikan kelompok pasien dewasa berdasarkan risiko kematiannya. Keunggulan SOFA dibandingkan sistem skoring lainnya adalah hanya dibutuhkan enam jenis data untuk perhitungan sistem skoring SOFA. Penelitian sebelumnya berusaha mengadaptasi skor

SOFA untuk pasien anak, tetapi sebagian besar berfokus pada subskala kardiovaskular dan tidak ada yang memperhitungkan variabel subskala ginjal berdasarkan usia, meskipun diketahui bahwa efek kerusakan yang diakibatkan disfungsi ginjal meningkat pada pasien anak-anak.⁸ Selain itu, kriteria subskala pernafasan berdasarkan rasio PaO₂ terhadap fraksi inspirasi oksigen (FiO₂) belum dimodifikasi dalam adaptasi sebelumnya dari skor SOFA, walaupun diketahui bahwa pemeriksaan gas darah arteri pada anak memiliki keterbatasan. Berbeda dengan sebelumnya, komponen kardiovaskular dan ginjal dari skor SOFA telah dievaluasi dan diadaptasi untuk pasien anak-anak oleh para peneliti dari skor PELOD-2 dan rasio saturasi oksigen perifer (SpO₂) terhadap FiO₂ telah divalidasi sebagai alternatif rasio PaO₂:FiO₂ pada anak.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Matics *et al*, pada tahun 2017, berusaha untuk mengadaptasi dan memvalidasi skor SOFA untuk pasien anak-anak yang mengidap sakit kritis (pSOFA) dengan menggunakan kriteria yang telah disesuaikan berdasarkan usia.

Pengembangan Skor pSOFA

Skor pSOFA dikembangkan dengan mengadaptasi dari skor SOFA yang asli melalui 2 pendekatan. Pendekatan pertama, variabel kardiovaskular dan ginjal yang bergantung pada usia dari skor SOFA asli dimodifikasi dengan menggunakan *cutoff* yang divalidasi dari penilaian PELOD-2. Pendekatan kedua, subskala pernafasan diperluas untuk memasukkan rasio SpO₂: FiO₂ sebagai alternatif pengganti dari kerusakan paru (Tabel 1).⁸

Table 1. Skor Sequential Organ Failure Assessment Pediatri

Variabel	Skor ^a				
	0	1	2	3	4
Pernapasan					
PaO ₂ :FiO ₂ ^b	≥400	300-399	200-299	100-199 dengan bantuan pernapasan	<100 dengan bantuan pernapasan
Atau					
SpO ₂ :FiO ₂ ^c	≥292	264-291	221-264	148-220 dengan bantuan pernapasan	<148 dengan bantuan pernapasan
Koagulasi					
Hitung platelet, x10 ³ /μL	≥150	100-149	50-99	20-49	<20

Variabel	Skor ^a				
	0	1	2	3	4
Hati					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiovaskular					
MAP menurut kelompok umur					
Atau infus vasoaktif, mm Hg atau µg / kg / menit^d					
<1 bulan	≥46	<46	Dopamine	Dopamine	Dopamine
1-11 bulan	≥55	<55	Hydrochloride ≤	Hydrochloride > 5	Hydrochloride > 15
12-23 bulan	≥60	<60	5 atau	atau Epinephrine ≤	atau Epinephrine ≤
24-59 bulan	≥62	<62	Dobutamine	0.1 atau	0.1 atau
60-143 bulan	≥65	<65	Hydrochloride	Norepinephrine	Norepinephrine
144-216 bulan	≥67	<67	(salah satu)	bitartrate ≤ 0.1	bitartrate ≤ 0.1
>216 bulan ^e	≥70	<70			
Neurologis					
Glasgow Coma Scale ^f	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal					
Kreatinin berdasarkan kelompok umur, mg/dL					
<1 bulan	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
1-11 bulan	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥1.2
12-23 bulan	<0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	≥1.5
24-59 bulan	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥2.3
60-143 bulan	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥2.6
144-216 bulan	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥4.2
>216 bulan ^e	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5

Singkatan: FiO₂, fraksi dari oksigen inspirasi; MAP, *mean arterial pressure*; pSOFA, *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment*; SpO₂, *saturasi oksigen perifer*.

Faktor konversi SI: Untuk mengkonversi bilirubin ke mikromol per liter, kalikan dengan 17.104; kreatinin untuk mikromol per liter, kalikan dengan 88.4; dan jumlah trombosit ke × 10⁹/L, kalikan dengan 1.

a. Skor pSOFA dihitung setiap periode 24 jam. Nilai terburuk untuk setiap variabel di masing-masing periode 24 jam digunakan untuk menghitung subskala pada masing-masing 6 sistem organ. Jika suatu variabel tidak dihitung dalam 24 jam periode tertentu, akan dianggap normal dan dapat diberikan skor 0. Skor harian pSOFA adalah jumlah dari 6 subskala (kisaran, 0-24 poin; skor yang lebih tinggi menunjukkan hasil yang lebih buruk).

b. PaO₂ diukur dalam millimeter air raksa.

c. Hanya pengukuran SpO₂ sebesar 97% atau lebih rendah digunakan dalam perhitungan.

d. MAP (diukur dalam milimeter dari merkuri) digunakan untuk skor 0 dan 1; infus vasoaktif (diukur dalam mikrogram per kilogram per menit), untuk skor 2 hingga 4. Maksima; pemberian infus vasoaktif secara terus menerus setidaknya selama 1 jam.

e. *Cutoff* untuk pasien yang lebih tua dari 18 tahun (216 bulan) identik ke skor SOFA asli.

f. *Glasgow Coma Scale* dihitung menggunakan skala pediatri.

- Subskala Kardiovaskular
Cutoff tekanan arteri rerata yang telah disesuaikan dengan usia pada skor pertama kriteria kardiovaskular PELOD-2 digunakan untuk skor 1 pada subskala pSOFA. Skor 2 hingga 4 tetap sama dengan kriteria SOFA yang asli.

- Subskala ginjal
Cutoff nilai serum kreatinin yang telah disesuaikan dengan usia pada skor pertama kriteria ginjal PELOD-2 digunakan untuk skor 1 pada subskala ginjal pSOFA. Skor 2 hingga 4 dimodifikasi dengan meningkatkan nilai *cutoff* untuk setiap skor dengan faktor yang sama dengan kriteria SOFA asli, mirip dengan pendekatan yang diusulkan oleh penulis lain⁹. Ada pengecualian untuk pendekatan ini yaitu nilai *cutoff* untuk kelompok usia pertama (<1 bulan) karena adanya perbedaan fisiologis ginjal neonatus. Untuk kelompok usia neonatus, peningkatan nilai *cutoff* untuk setiap skor dilakukan dengan jumlah yang sama dengan kelompok bayi (1-12 bulan) karena adanya kemiripan dalam laju filtrasi glomerulus pada kedua kelompok umur.

- Subskala pernapasan
Cutoff rasio PaO₂: FiO₂ asli dibuat sama dengan skor asli, tetapi rasio SpO₂: FiO₂ digunakan sebagai alternative pengganti dari kerusakan paru. Adaptasi yang diusulkan oleh Khemani *et al*¹⁰ digunakan untuk menentukan *cutoff* rasio SpO₂: FiO₂.

- Subskala Koagulasi, Hepatik, dan Neurologis
Kriteria koagulasi dan hati berdasarkan jumlah trombosit dan kadar bilirubin, tidak ada yang berubah untuk subskala ini dengan skor SOFA aslinya. Kriteria Glasgow Coma Scale untuk subskala neurologis juga mengikuti skor SOFA asli hanya saja menggunakan skala koma pediatri.

Perhitungan skor pSOFA dilakukan dengan cara yang sama dengan perhitungan skor SOFA asli.⁸ Variabel terburuk dalam setiap periode 24 jam digunakan untuk menetapkan subskala untuk setiap sistem (mulai dari 0-4 poin). Jumlah dari 6 subskala dalam setiap periode 24 jam menghasilkan skor pSOFA harian (mulai dari 0-24 poin; skor

yang lebih tinggi menunjukkan hasil yang lebih buruk). Jika variabel tidak diukur dalam periode 24 jam, maka dianggap normal, konsisten dengan kriteria asli.

Untuk membandingkan kinerja variabel yang diadaptasi dalam pSOFA dengan yang ada di skor SOFA asli, peneliti menghitung subskala individu maksimal untuk komponen kardiovaskular, ginjal, dan pernapasan menggunakan kriteria asli dan yang diadaptasi.

Perbandingan pSOFA dengan Skor Disfungsi Organ yang Lain

Penelitian Sebelumnya membandingkan pSOFA dengan 3 skor disfungsi organ pediatrik lainnya yaitu skor PELOD, skor PELOD-2 yang telah diperbaharui, dan Skor PMOD, kemudian dihitung skor harian 4 sistem penilaian untuk setiap periode 24 jam sejak saat masuk PICU sampai hari ke 28 rawat inap, saat pulang, atau saat meninggal, tergantung kriteria yang lebih dulu.^{7,11,12} Untuk membandingkan dan mengevaluasi hasil pSOFA, maka digunakan skor maksimal dan skor rata-rata untuk setiap sistem penilaian. Peneliti membandingkan dengan skor *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) III sebagai penanda tingkat keparahan penyakit saat datang, dengan menggunakan informasi sejak 24 jam pertama untuk mengevaluasi penggunaan klinis pSOFA pada saat pasien datang.¹³ Untuk mengevaluasi lebih lanjut validitas klinis dan utilitas pSOFA dibandingkan dengan sistem penilaian lainnya, skor maksimal dan rata-rata juga dihitung pada 4 waktu yang ditentukan — hari 2, 4, 7, dan 14 setelah masuk PICU. Hanya pasien yang masih hidup dan dirawat di rumah sakit pada hari-hari yang ditentukan digunakan untuk perhitungan. Untuk mengevaluasi efek dari pasien yang sudah lebih dari satu kali rawat inap dengan penerimaan PICU saat datang, analisis sensitivitas hanya menggunakan penerimaan PICU pertama untuk setiap pasien.⁷

Peneliti menemukan bahwa hasil maksimal skor dari pSOFA subskala kardiovaskular, ginjal dan pernapasan lebih baik dibandingkan skor maksimal SOFA yang tidak disesuaikan dengan usia. Peneliti juga menemukan bahwa perkiraan mortalitas pada pSOFA saat waktu kedatangan lebih baik dibandingkan skor disfungsi organ lainnya dan memperlihatkan hasil yang sama dengan PRISM III. Pada waktu yang ditentukan hari 2, 4, 7 dan 14 setelah masuk PICU, skor maksimal pSOFA lebih baik dibandingkan skor disfungsi organ lainnya.⁹

EJ Ha *et al*¹⁶ melakukan studi tentang perubahan awal skor SOFA sebagai faktor prognosis pada pasien pediatri onkologi yang membutuhkan bantuan ventilator mekanik. Dari

penelitian tersebut diperlihatkan bahwa evaluasi serial dari skor SOFA yang telah dimodifikasi untuk pediatri pada saat hari pertama setelah masuk PICU sangat baik untuk memprediksi prognosis dari pasien pediatri onkologi yang memakai ventilator selama 3 hari. Hasil tersebut berkorelasi dengan keluaran yang diharapkan.

Penelitian yang dilakukan oleh Mianling *et al*¹³ tentang hasil Skor pSOFA dalam menilai prognosis anak-anak dengan sepsis di PICU negara berkembang dengan metode studi observasional retrospektif, di salah satu pusat rumah sakit di dapatkan bahwa Skor pSOFA efektif dan memiliki kemampuan untuk menilai prognosis anak-anak dengan sepsis di PICU. Tidak ada perbedaan yang signifikan skor pSOFA dan skor PELOD-2, namun, ada perbedaan yang signifikan antara skor pSOFA dan P-MODS.

El-Mashad *et al*¹⁴ dalam penelitian tentang pSOFA sebagai skor baru untuk pengukuran mortalitas pada anak di PICU menjelaskan bahwa Skor pSOFA berguna untuk memprediksi mortalitas 30 hari pada populasi PICU umum dan lebih baik daripada skor PRISM dan PIM2. Namun, pSOFA kurang berhasil dalam memprediksi lamanya pasien untuk dirawat di PICU.

Kesimpulan

Sepsis masih merupakan masalah kesehatan terbesar yang perlu mendapat perhatian khusus. Disfungsi organ yang terjadi pada sepsis memengaruhi mortalitas dan morbiditas pasien anak dengan sepsis. Penilaian disfungsi organ dengan menggunakan sistem skor telah banyak digunakan dan divalidasi pada anak. Pediatric Score Organ Failure Assessment (pSOFA) menunjukkan diskriminasi yang baik terhadap mortalitas pada pasien anak dengan sepsis.

Daftar Pustaka

1. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis. *J Intensive Care*. 2017;5:47-59.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Lie KC, Lau CY, Van Vinh Chau N, West TE, Limmathurtsakul D; for Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. *J Intensive Care*. 2018;6:9. Published 2018 Feb 14. doi:10.1186/s40560-018-0279-7.
4. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
5. Gogia P, Prasad S. Utility of Sequential Organ Failure Assessment Score in prognosticating sick children in Pediatric Intensive Care Unit. *Int J Contemp Pediatr*. 2016;4:1193-6.
6. Ha EJ, Kim S, Jin HS, Bae KW, Lim HJ, Seo JJ, et al. Early Changes in SOFA Score as a prognostic factor in pediatric oncology patients requiring mechanical ventilatory support. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:e308–e13.
7. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44:179-88.
8. Matics TJ, Sanchez-Pinto N. Adaptation and validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017;7:e1-9.
9. Shime N, Kawasaki T, Nakagawa S. Proposal of a new Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score for possible validation. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:98-9.
10. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, Scimeme JP, Berutti T, Schneider JB, et al; Pediatric Acute Lung Injury and SepsisNetwork Investigators (PALISI). Comparison of SpO2 to PaO2 based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1309-16.
11. van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, Hazelzet JA, van Wering HM, Boeddha NP. Translating Sepsis-3 criteria in children: prognostic accuracy of age-adjusted Quick SOFA Score in children visiting the emergency department with suspected bacterial infection. *Frontier in Pediatr*. 2018;6:1-7.
12. Lie KC, Lau CY, Chau NVV, West TE, Limmathurtsakul D. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. *J of Intensive Care*. 2018;6:9-16.
13. Mianling Z, Yuge H, Tufeng L, Lu X, Ting T, Li Miaofen, et al. Performance of the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score in Assessing the Prognosis of Children with Sepsis in A PICU of A Developing Country: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Iran J Pediatr*. Online ahead of Print ; 29(5):e89024. doi: 10.5812/ijp.89024.
14. Ghada Mohamed El-Mashad, Muhammad Said El-Mekkawy, Mohamed Helmy Zayan. Paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score: a new mortality prediction score in the paediatric intensive care unit, *Anales de Pediatria (English Edition)*, 2019., ISSN 2341-2879, <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.11.001>.

