



Hubungan *Mean Platelet Volume* dengan Skor *Sequential Organ Failure Assessment* pada Pasien Sepsis

Putra Fajar Nasution¹, Andriamuri Primaputra Lubis^{2*}, Achsanuddin Hanafie²

1. Program Studi Magister Kedokteran Klinis / Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI : 10.55497/majanestricar.v43i2.344

ABSTRAK

Latar Belakang: Sepsis adalah suatu disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh kelainan regulasi respon *host* terhadap infeksi. Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit berdasarkan derajat disfungsi organ secara serial. *Mean platelet volume* (MPV) adalah salah satu parameter trombosit dimana trombosit turut berperan dalam proses inflamasi penyakit infeksi akut dan kronis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan nilai MPV dengan skor SOFA pada pasien sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional dengan metode pengumpulan data secara kohort – *prospective*. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif terhadap pasien penderita sepsis di ICU yang memenuhi kriteria penelitian. Analisis korelasi nilai MPV dengan skor SOFA pada pasien sepsis menggunakan uji korelasi *Pearson*. Semua uji statistik dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Hasil: Hasil penelitian didapatkan rerata nilai MPV H1 sebesar $9,20 \pm 1,72$ dengan Skor SOFA H1 sebesar $7,81 \pm 2,66$. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai $r > 0,522$ dengan nilai $p < 0,002$. Rerata nilai MPV H3 sebesar $9,47 \pm 1,39$ dengan skor SOFA H 3 sebesar $7,96 \pm 2,49$. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai $r > 0,441$ dengan nilai $p < 0,010$. Temuan ini mengartikan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara MPV dengan skor SOFA dengan kekuatan korelasi yang kuat.

Simpulan: Terdapat peningkatan nilai MPV pada pasien sepsis seiring dengan peningkatan skor SOFA, serta ditemukan hubungan nilai MPV dengan skor SOFA pada pasien sepsis baik di hari pertama maupun hari ketiga.

Kata Kunci: Disfungsi organ, MPV, sepsis, skor SOFA



Correlation of Mean Platelet Volume and Sequential Organ Failure Assessment Score in Sepsis Patients

Putra Fajar Nasution¹, Andriamuri P Lubis^{2*}, Achsanuddin Hanafie²

1. Study program of Clinical Medicine Magister / Study Program of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara – H. Adam Malik Central General Hospital, Medan, Indonesia
2. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara - H. Adam Malik Central General Hospital, Medan, Indonesia

*corresponding author

DOI : 10.55497/majanestcricar.v43i2.344

ABSTRACT

Background: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a host's abnormal response regulation to infection. The SOFA score is used to assess disease severity based on degree of organ dysfunction serially. Mean Platelet Volume (MPV) plays a role in the inflammatory process of acute and chronic infectious diseases. The purpose of this study is to determine the correlation between MPV and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scores in sepsis patients.

Methods: This research is an observational study with a cohort-prospective data collection method. Sampling was carried out consecutively for patients with sepsis whose admitted to ICU and met the study criteria. Correlation analysis of MPV scores with SOFA scores in sepsis patients used the Pearson correlation test. All statistical tests with a p value < 0.05 were considered significant.

Results: The results of statistical analysis showed r value > 0.522 with p value < 0.002 . The mean MPV value on third day was 9.47 ± 1.39 with SOFA score was 7.96 ± 2.49 . The results of statistical analysis showed r value > 0.441 with p value < 0.010 . This finding means that there is a significant correlation between MPV value and SOFA score with a strong correlation strength.

Conclusion: The conclusion is there is an increase MPV value in septic patients along with increase of SOFA score, and a correlation found between the MPV value and SOFA score in sepsis patients.

Keywords: MPV, organ dysfunction, sepsis, SOFA score

PENDAHULUAN

Penelitian yang dilakukan oleh *The Management of Severe Sepsis in Asia's Intensive Care Units* (MOSAIC) dengan melibatkan 16 negara di Asia pada tahun 2009, menunjukkan angka kematian di rumah sakit akibat sepsis sebesar 44,5%.¹ Delapan puluh lima persen kasus sepsis dan 84,8% kematian terkait sepsis terjadi di negara berkembang, terutama daerah subSahara dan Asia Tenggara.^{2,3} Data kasus sepsis di rumah sakit umum pusat Haji Adam Malik Medan, pada tahun 2015 dijumpai sebanyak 233 kasus. Berdasarkan data dari rekam medis ICU RSUP H. Adam Malik periode Januari – Juli 2017, angka kematian pasien sepsis di ICU masih tinggi, di mana setiap bulannya ditemukan 5 – 7 kasus pasien sepsis dan 2 – 3 pasien meninggal tiap bulannya, setelah didiagnosis maupun mulai dirawat di ICU.

Kegagalan organ merupakan salah satu penyebab tingginya angka mortalitas dan morbiditas pasien di ICU, oleh karena itu evaluasi disfungsi organ setiap waktu selama perawatan di ICU sangat membantu dalam mengikuti perkembangan penyakit. Untuk menilai tingkat keparahan penyakit berdasarkan derajat disfungsi organ secara serial setiap waktu digunakan suatu skor yaitu *sepsis-related organ failure assessment*, yang kemudian dikenal dengan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) di mana skor SOFA > 11 menunjukkan risiko mortalitas 95% pada populasi rumah sakit umum yang dicurigai mengalami infeksi.^{4,5} Trombosit berperan dalam proses inflamasi penyakit infeksi akut dan kronis di mana salah satu parameter trombosit yang dapat dinilai adalah *Mean Platelet Volume* (MPV). Peningkatan produksi trombosit oleh sumsum tulang pada sepsis karena adanya peningkatan pemakaian dan penghancuran trombosit sehingga terjadi perbedaan ukuran trombosit di mana trombosit muda mempunyai ukuran lebih besar dibandingkan trombosit tua sehingga meningkatkan nilai MPV. MPV juga memberikan informasi tentang infeksi yang invasif dan yang tidak merespon terhadap antibiotik.⁶

Penelitian Kim *et al.* menemukan bahwa peningkatan MPV dari *baseline* merupakan faktor risiko independen untuk semua penyebab kematian dalam 28 hari rawatan. MPV dapat digunakan sebagai *marker* tambahan dan

pelengkap beberapa alat pengukur beratnya penyakit seperti skor SOFA, APACHE II, CRP, albumin, dan laktat.⁷ Vardon *et al.* menemukan bahwa nilai MPV hari ke-10 lebih besar dari 11,6 fL merupakan faktor prediktif independen dari kematian 90 hari.⁸ Mithun *et al.* melaporkan bahwa nilai MPV pada saat diagnosis sepsis > 10 (nilai normal 7,0-10 fL) berhubungan dengan tiga kali lipat peningkatan mortalitas (OR = 3,04 ; P<0,05).⁹ Pasien sepsis dengan peningkatan nilai MPV yang tidak mengalami penurunan selama perawatan, kemungkinan besar akan mengalami kematian dan harus dilakukan perbaikan strategi manajemen. Beberapa peneliti merekomendasikan penggunaan nilai MPV saat admisi dan pada 24 jam perawatan untuk memprediksi mortalitas dalam 28 hari pada pasien sepsis.¹⁰

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan metode pengumpulan data secara kohort-prospektif yang dilakukan di Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara dan RSUP H. Adam Malik Medan, dimulai pada bulan April 2023. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Sumatera Utara dengan nomor 311/KEPK/USU/2023.

Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif terhadap pasien penderita sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Kriteria inklusi untuk penelitian ini meliputi: usia 18-65 tahun, jenis kelamin laki-laki dan perempuan, didiagnosis sepsis sesuai dengan kriteria qSOFA. Kriteria eksklusi meliputi: pasien dengan keganasan yang disertai kelainan hematologi, penyakit hati, transfusi trombosit, *immune trombositopenia*, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *myeloproliferative disorders*, preeklampsia, dan pasien dengan kelainan herediter trombosit seperti sindrom Bernard-Soulier.

Pemeriksaan MPV dilakukan pada pasien sepsis yang dirawat di ruang ICU pada hari pertama (H1) dan hari ketiga (H3) perawatan. Sampel darah diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 10 cc menggunakan tabung EDTA. Setelah pengambilan, darah dalam tabung segera

dihomogenkan guna mencegah terjadinya pembekuan. Pemeriksaan MPV dilakukan menggunakan alat *automatic cell counter analyzer*, Sysmex XN-1000 dengan metode *flow cytometry*. Hasil pemeriksaan ditampilkan dalam bentuk grafik dan angka pada layar monitor, dengan satuan femtoliter (fL). Adapun nilai referensi MPV berdasarkan alat Sysmex XN-1000 berada dalam rentang 7,0 hingga 11,0 fL.

Analisis data dilakukan menggunakan software SPSS untuk Windows. Gambaran karakteristik subjek penelitian dipresentasikan dalam bentuk tabulasi. Korelasi antara nilai MPV dan skor SOFA pada pasien sepsis dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson jika data berdistribusi normal.

Jika data tidak berdistribusi normal, digunakan uji Spearman rank. Semua uji statistik dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

HASIL PENELITIAN

Distribusi frekuensi berdasarkan jenis kelamin ditemukan pasien laki-laki sebanyak 18 orang (45,5%) dan wanita sejumlah 15 orang (54,5%). Rerata usia pasien pada penelitian ini adalah $62,36 \pm 13,06$ dengan rerata skor SOFA hari ke-1 (H1) sebesar $7,81 \pm 2,26$, Skor SOFA hari ke-3 (H3) sebesar $7,96 \pm 2,52$. Rerata nilai MPV H1 sebesar $9,20 \pm 1,72$ dan nilai MPV H3 sebesar $9,47 \pm 1,39$.

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik sampel penelitian

Variabel	Nilai
Jenis Kelamin, n(%)	
Perempuan	15 (54,5)
Laki-laki	18 (45,5)
Usia (tahun), Mean $\pm$ SD	$62,36 \pm 13,06$
Skor SOFA, Mean $\pm$ SD	
H1	$7,81 \pm 2,66$
H3	$7,96 \pm 2,49$
Nilai MPV, Mean $\pm$ SD	
H1	$9,20 \pm 1,72$
H3	$9,47 \pm 1,39$

Rerata skor SOFA pada H1 sebesar $7,81 \pm 2,66$ dan mengalami sedikit peningkatan pada pemeriksaan H3 menjadi $7,96 \pm 2,49$. Rerata Nilai MPV pada H1 sebesar $9,20 \pm 1,72$ dan mengalami peningkatan pada pemeriksaan H3

menjadi $9,47 \pm 1,39$. Namun peningkatan skor SOFA dan MPV tidak menunjukkan signifikansi statistik dengan nilai $p = 0,662$ dan $p = 0,357$ ($>0,05$) secara berurutan.

Tabel 2. Perbandingan skor SOFA dan nilai MPV pada pemeriksaan H1 dan H3

Variabel	Mean $\pm$ SD	Nilai P
Skor SOFA		
H1	$7,81 \pm 2,66$	0,662
H3	$7,96 \pm 2,49$	
Nilai MPV		
H1	$9,20 \pm 1,72$	0,357
H3	$9,47 \pm 1,39$	

Rerata nilai MPV H1 sebesar $9,20 \pm 1,72$ dengan Skor SOFA H1 sebesar $7,81 \pm 2,66$. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai $r > 0,522$ dengan

nilai $p < 0,002$ di mana terdapat hubungan yang bermakna antara nilai MPV dengan skor SOFA dengan kekuatan korelasi yang kuat.

Tabel 3. Hubungan MPV dengan skor SOFA pada pasien sepsis di ICU

Hari Pemeriksaan	MPV (Mean $\pm$ SD)	Skor SOFA (Mean $\pm$ SD)	P value	Nilai r
H1	$9,20 \pm 1,72$	$7,81 \pm 2,66$	0,002	0,522
H3	$9,47 \pm 1,39$	$7,96 \pm 2,49$	0,010	0,441

Rerata nilai MPV H3 sebesar $9,47 \pm 1,39$ dengan Skor SOFA H3 sebesar $7,96 \pm 2,49$. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai $r > 0,441$ dengan nilai $p < 0,010$ di mana terdapat hubungan yang bermakna antara MPV dengan Skor SOFA dengan kekuatan korelasi yang kuat.

DISKUSI

Sepsis merupakan suatu disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon host terhadap infeksi. Sepsis berat adalah sepsis yang disertai disfungsi organ atau hipoperfusi jaringan yang diakibatkan karena infeksi. *Mean platelet volume* (MPV) adalah suatu penilaian ukuran rerata trombosit yang menjadi bagian dari penilaian hematologi rutin. MPV menjadi penanda tidak langsung akan kejadian trombositopenia akut dan menjadi marker untuk kejadian sepsis.¹¹

Pada penelitian ini, pasien yang dirawat di RSUP sebanyak 33 pasien, dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan secara berurutan sebanyak 18 orang (45,5%) dan 15 orang (54,5%). Berdasarkan usia didapatkan rata-rata $62,36 \pm 13,06$ tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian tahun 2018 yang dilakukan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang di mana lebih banyak jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 55 orang (63,2%) dan perempuan sebanyak 32 orang (36,8%).

Hasil studi ini menunjukkan adanya peningkatan nilai MPV yang sejalan dengan peningkatan skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Pada hari pertama perawatan (H1), ditemukan korelasi yang signifikan antara MPV dan skor SOFA dengan nilai $r = 0,522$ dan $p = 0,002$. Sementara itu, pada hari ketiga (H3), korelasi antara MPV dan skor SOFA juga signifikan dengan

nilai $r = 0,441$ dan $p = 0,010$. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang kuat antara MPV dan skor SOFA pada hari pertama, serta korelasi sedang pada hari ketiga..

Trombosit dan MPV digunakan sebagai *biomarker* gangguan sepsis karena pada saat sepsis, terjadi peradangan yang disebabkan oleh infeksi patogen yang menginduksi respons sistemik dengan produksi sitokin proinflamasi, trombopoietin, dan zat lain yang merangsang produksi besar-besaran trombosit muda. Trombosit ini secara morfologis bentuknya berbeda (bulat dengan pseudopoda) dan ukuran berbeda (lebih besar), tetapi secara fungsional kurang kompeten, menginduksi aktivitas trombogenik dan hasil klinis yang merugikan. Proses ini akan mengaktifkan NLRP3 dalam sel imun, yang menginduksi ekspresi IL-1. Trombosit yang diaktifkan oleh imunoglobulin, trombin, kolagen, atau *phorbol myristate acetate* (PMA) juga dapat melepaskan mitokondria bebas yang memperkuat respons inflamasi. Pada sepsis, jumlah trombosit yang rendah merupakan indikator prognosis yang buruk. MPV diukur dalam femtoliters (fL) dan koefisien (rasio) antara MPV dan jumlah trombosit absolut adalah biomarker anatomis yang berasal dari trombosit, jarang digunakan, tetapi sering dilampirkan dalam jumlah darah rutin, pemeriksaan MPV semakin menarik diukur sebagai penanda evolusi disfungsi organ multipel, keparahan klinis, dan kematian pada gangguan sepsis.¹⁰

Studi yang dilakukan oleh Suohua *et al.* menunjukkan MPV berhubungan dengan *respiratory distress syndrome*, *necrotizing enterocolitis*, dan sepsis pada neonatus. Bahkan

platelet-to-MVP ratio (PMR) dapat digunakan untuk membedakan kejadian sepsis dengan *adult-onset Still's disease* (AOSD) yaitu suatu peradangan sendi yang dapat menyerupai gejala sistemik akibat respon inflamasinya.¹²

Bounes *et al.* menemukan bahwa terdapat peningkatan yang bertahap pada nilai MPV pada 15 hari pertama rawatan ICU pada pasien sepsis yang berlanjut menjadi syok sepsis selanjutnya. Peningkatan MPV menunjukkan kejadian infeksi yang tidak terkendali, di mana berhubungan langsung terhadap derajat berat penyakit dan luaran pasien. Pada beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa peningkatan MPV terjadi secara signifikan dalam 3 hari pertama pada sepsis akibat bakteri gram positif dan dapat memprediksi 28 hari kematian pada syok sepsis, serta menjadi faktor resiko terhadap outcome yang buruk.¹³

Oleh karena itu, MPV menjadi penanda prognostik yang menarik pada syok septik dan nilainya lebih tinggi pada pasien yang akan meninggal. Hasil serupa sebelumnya telah ditunjukkan di penyakit lain selain sepsis. MPV tampaknya dapat digunakan sebagai penanda yang berguna untuk memprediksi mortalitas dini dan hasil neurologis pada pasien yang mengalami *Return of Spontaneous Circulation* (ROSC) setelah henti jantung di luar rumah sakit. Nilai MPV yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan angka kematian dalam 30 hari rawatan. Peningkatan MPV saat masuk juga dikaitkan dengan hasil neurologis yang buruk. Dalam studi lain, MPV adalah prediktor independen risiko stroke di antara individu dengan riwayat stroke atau serangan iskemik transien. Tentang penyakit radang seperti *rheumatoid arthritis*, MPV telah berkorelasi dengan marker inflamasi dan dengan derajat berat penyakit.¹³

Studi Tejaswini menunjukkan rerata skor SOFA 3,74 pada penyintas dan 10,6 pada kelompok non penyintas. Hal ini berbanding lurus dengan nilai MPV pada kedua kelompok tersebut, di mana nilai MPV pada kelompok non penyintas lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok penyintas (13,34 vs 11,62). MPV dapat menjadi indikator kerja dari sitokin proinflamasi berupa TNF- α , IFN- δ , IL-1 β , IL-6, dan sitokin proinflamasi lainnya.¹⁴

Keterbatasan yang dapat dijumpai pada

penelitian ini antara lain, tidak adanya pembanding atau kelompok kontrol untuk dapat mengukur sensitivitas dan spesifisitas kadar MVP sebagai prediktor untuk menegakkan sepsis.

SIMPULAN

Mean platelet volume (MPV) dapat digunakan sebagai prediktor keparahan pasien sepsis di ICU RSUP H. Adam Malik Medan di mana terdapat korelasi kuat antara peningkatan nilai MPV dengan peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) pada pasien sepsis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada kepentingan apapun dalam penelitian sampai dalam pembuatan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1552-1562. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al.; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
4. Koch C, Edinger F, Fischer T, Brenck F, Hecker A, Katzer C, et al. Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients. *World J Emerg Surg*. 2020 Nov 25;15(1):63. doi: 10.1186/s13017-020-00343-y.
5. Song J, Moon S, Park DW, Cho HJ, Kim JY, Park J, et al. Biomarker combination and

- SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 29;99(22):e20495. doi: 10.1097/MD.00000000000020495.
6. Zhao L, Zhao L, Wang YY, Yang F, Chen Z, Yu Q, et al. Platelets as a prognostic marker for sepsis: A cohort study from the MIMIC-III database. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 6;99(45):e23151. doi: 10.1097/MD.00000000000023151.
 7. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015 Mar 5;10(3):e0119437. doi: 10.1371/journal.pone.0119437.
 8. Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, Ruiz S, Georges B, Seguin T, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019 Oct 17;14(10):e0223553. doi: 10.1371/journal.pone.0223553.
 9. Thomas MM, PK V, and Pillai M.G. Mean platelet volume to platelet count ratio as a predictor of mortality in septic patients. *International Journal of Advances in Medicine*. 2021; 8(3): 427. doi:10.18203/2349-3933.ijam20210601.
 10. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One*. 2022 Jan 6;17(1):e0262356. doi: 10.1371/journal.pone.0262356.
 11. Rahul P, Anita S. Mean Platelet Volume and its outcome in severe sepsis- A hospital based study. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2018 Mar 31;6(3). doi:10.18535/jmscr/v6i3.198.
 12. Ge S, Ma Y, Xie M, Qiao T, Zhou J. The role of platelet to mean platelet volume ratio in the identification of adult-onset still's disease from sepsis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Apr 16;76:e2307. doi: 10.6061/clinics/2021/e2307.
 13. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, Payrastre B, Minville V. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 16;20(14):3494. doi: 10.3390/ijms20143494.
 14. Tejaswini K, Srinivasa M. Study of Mean Platelet Volume as a Prognostic Indicator in Sepsis. *International Journal Dental and Medical Sciences Research*. 2022. 4(1):300-7. doi: 10.35629/5252-0401300307