

Comparison of Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride Varnish on Salivary pH, Caries Arrest in Primary Teeth, and Parental Acceptance: A Randomized Clinical Trial

Niloufar Entezari Moghaddam¹

Batool Almarhoon²

Mohammad Aghaali³

Ali Saleh²

Aida Mehdipour^{4,5}

¹ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Dental Faculty, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

² General Dentist, Student Research Committee, Qom university of Medical Sciences, Qom, Iran

³ Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

⁴ Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Qom University of Medical sciences, Qom, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Pediatrics, Dental Faculty, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

(Received April 11, 2026; Accepted August 10, 2026)

Abstract

Background and purpose: Early childhood caries (ECC) is a highly prevalent condition that can progress rapidly, particularly in young children with limited ability to cooperate during dental treatment. Non-invasive fluoride-based therapies, such as silver diamine fluoride (SDF) and sodium fluoride (NaF) varnish, are used to manage early carious lesions. This study aimed to compare the effects of 38% SDF and 5% NaF varnish on salivary pH, caries arrest in primary teeth, and parental acceptance.

Materials and methods: In this randomized, single-blind clinical trial, 60 children aged 6–10 years with active non-cavitated or superficially cavitated carious lesions (ICDAS codes 1-3) were randomly assigned to receive either 38% SDF or 5% NaF varnish. Unstimulated salivary pH was measured at baseline and one week after treatment. Caries arrest was clinically evaluated after three months. Parental acceptance of SDF was assessed using a Likert-scale questionnaire. Statistical analyses included paired and independent t-tests and chi-square tests.

Results: Salivary pH increased significantly in both groups one week after treatment ($P < 0.001$), with a significantly greater increase in the SDF group. Caries arrest was observed in 96.7% of lesions in the SDF group and 90.0% in the NaF group, with no statistically significant difference between groups ($P = 0.301$). All parents rated SDF application as painless and easy to administer, and reported acceptable taste and discoloration.

Conclusion: Both SDF and NaF varnish were effective in arresting caries in primary teeth. SDF produced a greater increase in salivary pH at one week than NaF varnish. Given its high parental acceptance and non-invasive nature, SDF may be a useful option for managing early childhood caries, particularly in young children who have difficulty cooperating with conventional dental treatment.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20241019063428N1)

Keywords: silver diamine fluoride, sodium fluoride, cariostatic agents, dental caries, early childhood caries

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 18-29 (Persian).

Corresponding Author: Aida Mehdipour - Dental Faculty, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
(E-mail: mehdipour_aida@yahoo.com)

ارزیابی و مقایسه فلوراید دی آمین نقره و وارنیش فلوراید سدیم بر pH بزاق، توقف پوسیدگی و پذیرش والدین در دندان‌های شیری: یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده

نیلوفر انتظاری مقدم^۱

بتول المرهون^۲

محمد آقاعلی^۳

علی صالح^۲

آیدا مهدی پور^{۴،۵}

چکیده

سابقه و هدف: پوسیدگی زود هنگام دوران کودکی (ECC) یک مشکل بسیار شایع با پیشرفت سریع، بویژه در کودکان خردسالی که همکاری محدودی دارند، می باشد. درمان‌های غیرتهاجمی مبتنی بر فلوراید مانند فلوراید دی آمین نقره (SDF) و وارنیش فلوراید سدیم (NaF) برای کنترل ضایعات اولیه پوسیدگی به کار می روند. این مطالعه با هدف مقایسه اثرات SDF ۳۸ درصد و وارنیش NaF ۵٪ بر pH بزاق، توقف پوسیدگی در دندان‌های شیری و پذیرش والدین، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی تک سوکور، ۶۰ کودک ۶ تا ۱۰ ساله با ضایعات پوسیدگی سطحی فعال (کدهای ۱ تا ۳ ICDAS) به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده SDF ۳۸ درصد یا وارنیش NaF ۵ درصد تقسیم شدند. pH بزاق بدون تحریک در ابتدا و یک هفته پس از مداخله اندازه گیری شد. توقف پوسیدگی پس از سه ماه به صورت بالینی ارزیابی گردید. پذیرش والدین نسبت به SDF با استفاده از پرسشنامه مقیاس لیکرت سنجیده شد و تحلیل‌های آماری شامل آزمون‌های t زوجی و مستقل و آزمون کای دو بود.

یافته ها: pH بزاق در هر دو گروه یک هفته پس از درمان به طور معنی داری افزایش یافت ($P < 0.001$). میزان افزایش در گروه SDF به طور معنی داری بیش تر بود. توقف پوسیدگی در ۹۶/۷ درصد ضایعات در گروه SDF و در ۹۰/۰ درصد در گروه NaF مشاهده شد و تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0.301$). همه والدین کاربرد SDF را بدون درد و آسان گزارش کردند و طعم و تغییر رنگ را قابل قبول دانستند.

استنتاج: هر دو روش SDF و وارنیش NaF در توقف پوسیدگی‌های سطحی دندان‌های شیری مؤثر هستند، اما روش SDF با افزایش بیش تر و پایداری pH بزاق همراه است. با توجه به پذیرش بالای والدین و ماهیت غیرتهاجمی آن، SDF می تواند به عنوان یک گزینه کمکی مؤثر برای مدیریت ECC مورد استفاده قرار گیرد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT20241019063428N1

واژه های کلیدی: فلوراید دی آمین نقره، سدیم فلوراید، مواد متوقف کننده پوسیدگی، پوسیدگی دندان

Email: mehdipoor_aida@yahoo.com

مؤلف مسئول: آیدا مهدی پور - دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۱. استادیار، بخش کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۲. دندانپزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۳. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۴. دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۵. دانشیار، بخش کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۱/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۱/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۵/۱۹

مقدمه

پوسیدگی زودرس دوران کودکی یا Early Childhood Caries (ECC) یک بیماری واگیر چند عاملی می باشد و به عنوان وجود حداقل یک سطح دندان پوسیده، از بین رفته و کشیده شده (به دلیل پوسیدگی) یا پر شده در دندانهای شیری کودک کم تر از شش سال تعریف می شود (۱). در کودکان ECC می تواند به سرعت در عرض ۳ تا ۶ ماه پس از رویش دندان بروز یابد و پیشرفت کند (۲). در ایران و در سال ۲۰۲۵ شیوع تخمینی ECC، ۷/۶۱ درصد گزارش شد (۳). ECC درمان نشده می تواند منجر به تخریب ساختار دندان، التهاب پالپ دندان، درد، عفونت پری اپیکال و از دست دادن دندان شود و اثرات منفی بر کیفیت زندگی کودکان دارد (۲، ۴، ۵). از دست رفتن دندان های شیری خود بر توانایی جویدن، جذب مواد مغذی، رشد شناختی و رشد جسمی تأثیر دارد (۶، ۷).

درمان ECC به صورت ترمیمی، پالپ تراپی یا خارج سازی دندان در کودکان خردسال به دلیل همکاری غیر قابل پیش بینی و اضطراب آن ها چالش برانگیز است و ممکن است نیاز به تجهیزات بیهوشی یا آرامبخشی، تیم دندانپزشکی حرفه ای و صرف هزینه زیاد باشد (۴، ۸، ۹).

پیشرفت ضایعات پوسیدگی را می توان در مراحل اولیه با عوامل رمینرالیزاسیون (مانند مواد معدنی) موضعی کنترل کرد و در میان این مواد معدنی، فلوراید پرکاربردترین ماده می باشد (۱۴-۱۰). کاربرد موضعی فلوراید سبب تشکیل فلوروهیدروکسی آپاتیت روی مینای سطحی دندان می شود که در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت (جزء معدنی اصلی مینا) ساختار کریستالی مقاوم تر به محیط اسیدی و دمینرالیزاسیون دارد (۱۵، ۱۶). به علاوه فلوراید موضعی باعث افزایش غلظت یون فلوراید و تقویت ظرفیت بافری بزاق و کاهش سرعت کاهش pH پس از مصرف قند می شود (۱۷). واریش سدیم فلوراید (NaF) یکی از پرمصرف ترین محصولات حاوی فلوراید برای

پیشگیری و رمینرالیزاسیون مینای دندان است و می تواند یون فلوراید را برای چند ساعت آزاد کند (۲۰-۱۸). واریش فلوراید معمولاً حاوی ۵ درصد NaF به عنوان جزء فعال (۲۲۶۰۰ ppm فلوراید) می باشد و استفاده از واریش ۵ درصد NaF یک مداخله ساده، ایمن، بدون درد و نسبتاً ارزان است (۱۰، ۱۴، ۲۱). یکی دیگر از محصولات موضعی و ایمنی که در مدیریت ضایعات پوسیدگی دندان مؤثر می باشد، دی آمین فلوراید نقره (SDF) می باشد (۲۲). بخش نقره به عنوان عامل ضد میکروبی عمل کرده و با تخریب دیواره سلولی و پروتئین های باکتری ها، رشد میکروبی را مهار می کند (۲۳). آمونیاک با تثبیت محلول، پایداری آن را در طول زمان تضمین می کند. کاربرد این ماده نه تنها پوسیدگی فعال را مهار می کند بلکه از گسترش عفونت به دندان های مجاور نیز جلوگیری می نماید (۷). کاربرد SDF یک روش ساده، کم هزینه، غیرتهاجمی و بدون نیاز به بی حسی است و به ویژه برای کودکان خردسال، بیماران با اضطراب دندانی، افرادی با همکاری کم و در شرایط دسترسی محدود به درمان های پیشرفته مناسب است (۲۴).

محلول SDF ۳۸ درصد (حاوی ۴۴۸۰۰ ppm فلوراید) در متوقف کردن ECC مؤثر است و اثربخشی SDF در جلوگیری از پوسیدگی عاج دندان های شیری، با میزان موفقیت ۶۵ تا ۹۱ درصد تأیید شده است (۲۰). با این حال، SDF طعم ناخوشایندی دارد و ممکن است باعث ایجاد رنگ سیاه دائمی روی ضایعات پوسیدگی شود که مانعی برای استفاده از آن توسط برخی از والدین باشد (۱۸، ۲۵). pH بزاق میزان تعادل اسید-باز و ظرفیت بافری محیط دهان را نشان می دهد و به عنوان شاخصی برای خطر پوسیدگی دندان نیز عمل می کند (۲۶). pH پایین ناشی از تولید اسید توسط باکتری های پوسیدگی زا می باشد و فرایند دمینرالیزاسیون مینای دندان را تسهیل می کند. در مقابل، pH خنثی یا کمی قلیایی باعث رمینرالیزاسیون مینای دندان می شود (۲۷، ۲۸).

با توجه به وجود شواهد ناکافی مرتبط با اثر SDF بر میزان pH بزاق، مطالعات بالینی محدود در کودکان ایرانی و عدم شفافیت در نگرش والدین جمعیت ایرانی به این ماده، هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثربخشی SDF و NaF در تغییر pH و توقف پوسیدگی سطحی و بررسی میزان رضایت والدین درباره اثرات ماده SDF بود.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی با کد اخلاق IR.MUQ.REC.1403.141 و IRCT20241019063428N1 در سال ۱۴۰۳ و ۱۴۰۴ در شهر قم انجام شد. حجم نمونه مطالعه بر اساس مطالعه Ishiguro و همکاران و فرمول شماره ۱ و متغیرهای زیر در هر گروه برابر با ۳۰ در نظر گرفته شد (۲۹). مقدار $\mu 1$ برابر با $5/5$ ، $\mu 2$ برابر با $5/1$ ، $\sigma 1$ برابر با $0/4$ ، $\sigma 2$ برابر با $0/69$ ، α برابر با $0/05$ و β برابر با $0/2$ محاسبه شد. فرمول شماره ۱

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

معیارهای ورود شامل بازه سنی ۶ تا ۱۰ سال کودکان، وجود حداقل یک ضایعه پوسیدگی سطحی فعال دندان شیری (دسته ۱ تا ۳ در ICDAS) و رضایت والدین و کودک جهت مشارکت در مطالعه بودند. معیارهای خروج نیز شامل هر گونه بیماری بیماری سیستمیک کودک، وجود درد ناشی از پوسیدگی و علائم درگیری پالپ، حساسیت شناخته شده به NaF یا SDF و عدم شرکت در فراخوانی های پس از مداخله بود (۳۰). انتخاب اولیه بیماران واجد شرایط (بر اساس معیارهای ورود و خروج) با روش در دسترس در دانشکده دندانپزشکی قم انجام شد. سپس بیماران با استفاده از روش تصادفی بلوک متعادل با اندازه بلوک های ۴ و ۶ و ۸ به دو گروه تقسیم شدند. توالی تصادفی توسط یک متخصص اپیدمیولوژیست با اجرای یک برنامه آنالیز در وب سایت

(<https://www.sealedenvelope.com>) ایجاد شد. به دلیل استفاده از کدهای خاصی که توسط وب سایت ایجاد شده بود، مخفی سازی تخصیص (allocation concealment) نیز ضمانت گردید.

در شروع انجام مداخله ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس جهت بررسی همسانی دو گروه جمع آوری شد. همچنین همسان سازی نوع دندان شیری نیز بین دو گروه صورت گرفت. به همه بیماران آموزش های بهداشت دهانی لازم داده شد و افراد هر دو گروه از لحاظ رعایت این اقدامات بهداشت دهانی در طول مطالعه مورد پایش قرار گرفتند. در یکی از گروه های تصادفی ۳۸ درصد SDF و در گروه دیگر واریش ۵ درصد NaF استفاده شد. تمام مداخلات توسط یک اپراتور انجام شد تا خطای انجام دهنده کار (operator bias) کنترل شود. به علاوه برای کاهش سوگیری، مطالعه به صورت تک سوکور انجام شد. والدین و کودکان قبل از انجام مداخله از نوع ماده دریافتی خود آگاه نبودند و پس از انجام مداخله از نوع ماده مطلع شدند. فرد انجام دهنده مداخلات از ابتدا از نوع ماده مطلع بود.

جمع آوری و بررسی بزاق

پیش از کاربرد دو نوع ماده و یک هفته پس از آن، نمونه بزاق غیرتحریکی برای بررسی pH بزاق از بیماران گرفته شد. زمان نمونه گیری صبح بین ساعت ۸ تا ۱۱ بود. از والدین خواسته شد حداقل دو ساعت قبل از شروع نمونه گیری از دادن هر گونه نوشیدنی یا غذا به فرزندان خود خودداری کنند. از کودکان خواسته شد با کمک والدین بزاق خود با روش spitting را در یک لوله فالكون 5ml بریزند. نمونه بزاق بایستی عاری از ماده غذایی یا خون باشد. افراد مورد مطالعه در موقعیت نشسته با زاویه ۴۵ درجه سر و گردن قرار گرفته، سپس بزاقشان را در لوله فالكون تخلیه کردند (۳۱). نمونه های بزاق جمع آوری شده در ظرف حاوی یخ به آزمایشگاه منتقل گردید. اندازه گیری pH بزاق با استفاده از pH متر

دیجیتال مدل AZ ۸۶۵۰۲ (AZ Instruments, Taiwan) مجهز به تشخیص خودکار بافر و کالیبراسیون چند نقطه‌ای انجام شد. محلول‌های کالیبراسیون دستگاه pH متر از دمای ۴-۵ درجه به دمای اتاق رسانده شدند. ابتدا دستگاه pH متر با محلول‌هایی با pH مشخص (۷، ۱۰ و pH:۴) تحت عنوان محلول‌های کالیبراسیون، کالیبره شد. سپس الکتروود دستگاه با آب مقطر شستشو داده شد و با دستمال به آرامی خشک گردید. الکتروود دستگاه pH متر درون لوله فالكون نمونه وارد شده و پس از چند دقیقه pH نمونه توسط دستگاه خوانش و عدد نهایی ثبت گردید. سپس الکتروود از لوله حاوی نمونه خارج شده و با آب مقطر کاملاً شستشو داده شد و آب اضافی با دستمال گرفته و کاملاً خشک گردید. این فرایند برای هر نمونه بزاق اجرا شد.

انجام مداخله با استفاده از محلول ۳۸ درصد SDF و وارنیش ۵ درصد NaF

در گروه SDF، دندان‌ها با استفاده از گاز و رول پنبه، تمیز و ایزوله شد و با جریان هوا خشک شدند. هیچ تلاشی برای برداشتن بافت‌های پوسیدگی، صورت نگرفت (۲). پس از جداسازی مناسب با استفاده از رول‌های پنبه‌ای، ناحیه اطراف ضایعه پوسیدگی با استفاده از وازلین برای جلوگیری از تغییر رنگ جدا شد و ۳۸ درصد SDF (Fagamin, Tedequim, Argentina) توسط یکی از اعضای هیئت علمی بخش کودکان دانشکده دندانپزشکی به‌طور مستقیم روی هر ضایعه با استفاده از میکرو اپلیکاتور یکبار مصرف به مدت ۱۰ ثانیه مالیده شد (۲). سپس به مدت ۱ دقیقه اجازه داده شد تا کاملاً جذب و خشک شود. پس از آن به والدین تأکید شد که کودک نباید حداقل به مدت ۱ ساعت چیزی بخورد یا بیاشامد (۳۲). در گروه NaF نیز دندان‌ها با گاز و رول پنبه، تمیز و ایزوله شد و با پوار هوا خشک شدند و هیچ تلاشی برای برداشتن بافت‌های پوسیده صورت نگرفت (۲). وارنیش ۵ NaF (Duraflor, Medicom,)

USA) توسط عضو هیئت علمی بخش کودکان با استفاده از همان نوع میکرو اپلیکاتور بر روی ضایعات اعمال شد و به والدین تأکید شد که کودک برای دو ساعت آینده از خوردن غذاهای سفت یا چسبنده خودداری کند و از مسواک زدن در همان روز پرهیز کند (۲، ۳۰). از والدین گروه SDF خواسته شد تا با فرزند خود در رابطه با روش و تجربه خود تعامل داشته باشند که به آن‌ها در تکمیل فرم ارزیابی در ملاقات بعدی کمک کند. جلسه‌های پیگیری پس از ۱ هفته و ۳ ماه به ترتیب برنامه‌ریزی شدند (۳۲).

پس از یک هفته در جلسه پیگیری، یک عدد پرسشنامه ۴ ماده‌ای با پاسخ‌های ۵ درجه‌ای لیکرت (Shrivastava, ۲۰۲۱) بر اساس سهولت عمل، درد، تغییر رنگ دندان‌ها و پذیرش طعم توسط والدین کودکان گروه SDF تکمیل شد (۳۲). علاوه بر این، یک نمونه بزاق دیگر از کودکان دو گروه گرفته شد و دندان‌های کودکان معاینه گردید. جلسه فراخوان بعدی پس از ۳ ماه برای ارزیابی ضایعه پوسیدگی توسط عضو هیئت علمی بخش کودکان با استفاده از معیارهای لمسی و مشاهده‌ای ICDAS انجام شد. وجود ضایعات نرم زرد رنگ، درد، سینوس ترکت یا تورم نشان دهنده شکست درمان (عدم توقف پوسیدگی) در نظر گرفته شد (۳۲). ضایعات پوسیدگی سطحی دندان، در صورتی که پیشرفت نکرده و به مراحل شدیدتر طبق طبقه‌بندی ICDAS (کدهای ۴، ۵ یا ۶) نرسیده بودند، به عنوان پوسیدگی متوقف شده طبقه‌بندی شدند (۲). میزان توقف پوسیدگی برای هر گروه به‌طور جداگانه ارزیابی شد.

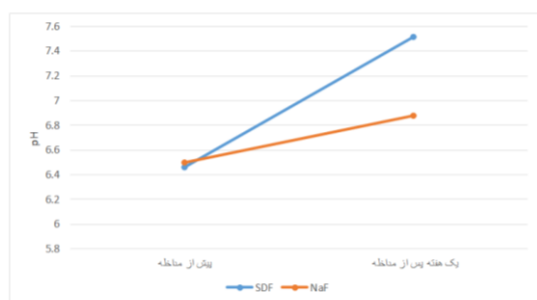
تحلیل آماری داده‌ها

در پایان اطلاعات جمع آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ شد. ابتدا نرمال بودن داده‌ها با آزمون Shapiro-wilk بررسی شد و سپس از آزمون کای-اسکوئر برای داده‌های کیفی و آزمون t مستقل برای مقایسه بین گروهی و آزمون t زوجی برای مقایسه درون

گروهی برای داده‌های کمی استفاده شد و در تمام آزمون‌ها سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی اطلاعات دموگرافیک بیماران مطالعه نشان داد در گروه SDF فراوانی هر دو جنس برابر با ۱۵ (۵۰ درصد) و در گروه NaF فراوانی جنسیت مذکر ۱۱ عدد (۳۶/۷ درصد) و جنسیت مونث ۱۹ عدد (۶۳/۳ درصد) می‌باشد. همچنین میانگین سنی گروه SDF برابر با $1/45 \pm 7/43$ و گروه NaF برابر با $1/48 \pm 7/57$ بود. مقایسه جنسیت در دو گروه با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square نشان داد دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارند و از این جهت همگن می‌باشند ($P=0/297$) (جدول شماره ۱). همچنین مقایسه میانگین سنی در دو گروه با استفاده از آزمون Independent Samples t-test نشان داد دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارند و همگن می‌باشند ($P=0/726$) (جدول شماره ۱).



نمودار شماره ۱: تغییرات pH در دو گروه پیش و یک هفته پس از مداخله

جدول شماره ۲: مقایسه pH بزاق پیش از مداخله، یک هفته پس از مداخله و تغییرات آن داخل و بین دو گروه SDF و NaF

مقایسه داخل گروهی						
گروه	پیش از مداخله (Mean ± SD)	یک هفته پس از مداخله (Mean ± SD)	میانگین اختلاف	Cohen's d Effect size	فصله اطمینان حد پایین حد بالا	معناداری ^a
NaF	9/50 ± 0/03	9/48 ± 0/06	0/02 ± 0/03	-0/02	-7/43 6/57	0/297
SDF	9/46 ± 0/10	7/52 ± 0/10	1/06 ± 0/10	1/06	-13/70 11/00	0/001
مقایسه بین گروهی						
گروهها	تعداد	Mean ± SD	Cohen's d Effect size	فصله اطمینان حد پایین حد بالا	معناداری ^b	
SDF	30	9/46 ± 0/10	-0/54	-1/05 -0/02	0/001	
NaF	30	9/50 ± 0/03				
یک هفته پس از مداخله						
گروهها	تعداد	Mean ± SD	Cohen's d Effect size	فصله اطمینان حد پایین حد بالا	معناداری ^b	
SDF	30	7/52 ± 0/10	0/43	0/98 8/86	0/001	
NaF	30	9/48 ± 0/06				
اختلاف پیش و یک هفته پس از مداخله						
گروهها	تعداد	Mean ± SD	Cohen's d Effect size	فصله اطمینان حد پایین حد بالا	معناداری ^b	
SDF	30	1/06 ± 0/10	0/39	0/98 9/96	0/001	
NaF	30	0/02 ± 0/06				

a: paired samples t-test

b: Independent Samples t-test

بررسی و مقایسه میزان توقف پوسیدگی پس از سه ماه بین دو گروه نشان داد در هر دو گروه توقف پوسیدگی رخ داده است ولی میزان توقف پوسیدگی

جدول شماره ۱: بررسی جنسیت افراد و میانگین سنی گروه SDF و NaF و مقایسه آن‌ها بین دو گروه

جنسیت	گروهها		Effect size	نسبت شانس (OR)	فصله اطمینان ۹۵ درصد		معماری ^a	معماری ^a
	NaF (درصد)	SDF (درصد)			حد بالا	حد پایین		
مذکر	۱۱ (۳۶/۷)	۱۵ (۵۰)	0/135	1/73	0/62	4/84	0/297	0/297
مونث	۱۹ (۶۳/۳)	۱۵ (۵۰)						
سن	تعداد		Mean ± SD	Effect size	فصله اطمینان ۹۵ درصد	حد بالا	حد پایین	معماری ^b
SDF	30		1/45 ± 7/43	0/91	0/98	7/46	6/46	0/001
NaF	30		1/48 ± 7/57					

a: Pearson Chi-Square, b Independent Samples t-test

میانگین pH بزاق پیش از مداخله در گروه SDF تقریباً برابر با گروه NaF بود که در محدوده اسیدی خفیف قرار داشتند. اما میانگین pH بزاق یک هفته پس از مداخله در گروه SDF بیش‌تر از گروه NaF بود (نمودار شماره ۱). در هر دو گروه یک هفته پس از مداخله افزایش pH رخ داد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P<0/001$) (جدول شماره ۲). تفاوت pH بزاق

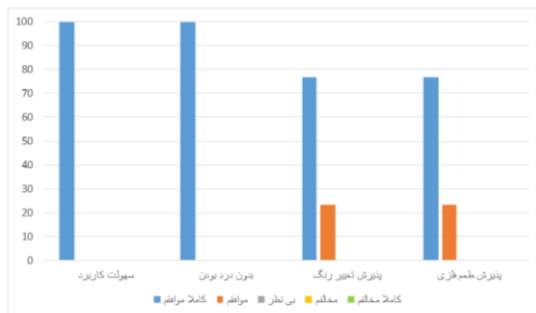
بین گروه های NaF و SDF از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/301$) (جدول شماره ۳) (تصویر شماره ۱).

جدول شماره ۳: مقایسه میزان توقف پوسیدگی پس از سه ماه بین دو گروه NaF و SDF

توقف پوسیدگی پس از سه ماه	گروه ها		Effect size	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪		معناداری ^a
	NaF (درصد) n	SDF (درصد) n			حد بالا	حد پایین	
خیر	۳ (۱۰/۰)	۱ (۳/۳)	۰/۱۳۴	۰/۳۱۰	۳/۱۷	۰/۰۳	۰/۳۰۱
بله	۲۷ (۹۰/۰)	۲۹ (۹۶/۷)					



تصویر شماره ۱: تغییرات رنگ ضایعات به دنبال اعمال محلول ۳۸ درصد SDF. پیش از مداخله، بلافاصله پس از کاربرد، سه ماه پس از کاربرد (از چپ به راست)



نمودار شماره ۲: فراوانی پاسخ های والدین به عوامل موثر در پذیرش SDF

در زمینه تغییر pH بزاق یافته های مطالعه حاضر با یافته های مطالعه Thimmegowda و همکاران (۲۰۲۴) و ناظمی سلمان و همکاران (۲۰۲۲) همسو می باشد. هر دو مطالعه نشان دادند SDF در افزایش pH بزاق مؤثرتر از NaF عمل می کند (۳۳، ۳۴). با وجود همسویی یافته ها، در مطالعات ذکر شده تغییرات فوری (مقایسه دقیقه و ساعت) pH بزاق پس از مداخلات بررسی شده است در حالی که در مطالعه حاضر تغییرات پس از گذشت یک هفته ارزیابی شد. بر اساس یافته های مطالعه حاضر SDF سبب افزایش pH پایدار بزاق در طی یک هفته پس از کاربرد می شود. از دیگر تفاوت های مطالعه حاضر با دو مطالعه مذکور حجم نمونه بالاتر و بررسی بالینی توقف پوسیدگی به دنبال استفاده از SDF می باشد. همچنین یافته های مطالعه حاضر

پاسخ های والدین فرزندان در گروه SDF به پرسش نامه نشان داد تمام والدین (۱۰۰ درصد) کاربرد SDF را یک روش آسان و کاملاً بدون درد گزارش کردند. همچنین پذیرش تغییر رنگ پوسیدگی و طعم فلزی SDF نیز برای تمام والدین قابل قبول بود (۷/۷ درصد کاملاً قابل قبول و ۳/۳ درصد قابل قبول) (نمودار شماره ۲).

بحث

در مطالعه حاضر مشخص شد pH بزاق با دریافت هر دو ماده NaF و SDF افزایش معنی داری می یابد. با این حال افزایش pH بزاق در گروه SDF به طور معناداری بیش تر بود و pH بزاق به محدوده قلیایی (بالای ۷) رسید. این مسئله می تواند نقش مؤثری در توقف روند دمینرالیزاسیون و حتی تسهیل ریمینرالیزاسیون

با یافته‌های مطالعه Ozdas و همکاران (۲۰۲۴) همسو می‌باشد که نشان دادند SDF باعث افزایش معنی‌دار pH بزاق پس از یک هفته می‌شود (۳۵). با این وجود، مطالعه آنان صرفاً به تأثیر SDF روی pH بزاق پرداخته است، در حالی که مطالعه حاضر برای نخستین بار، اثر ۳۸٪ SDF را در مقایسه با وارنیش ۵٪ NaF پس از یک هفته بررسی کرده است. این یافته مطالعه حاضر برتری SDF را در حفظ تعادل pH محیط دهان در بلند مدت نسبت به NaF نشان می‌دهد. افزایش pH بزاق به دنبال استفاده از SDF احتمالاً ناشی از مکانیسم عمل دوگانه آن (خواص ضد میکروبی و قلیایی) است. این ماده رشد باکتری‌های پوسیدگی زای دندان مانند *Streptococcus mutans* و *Actinomyces* را به واسطه تخریب غشای سلولی و اختلال در متابولیسم مهار می‌کند و با اتصال یون‌های نقره به مولکول‌های DNA، تکثیر DNA نیز مهار می‌شود. همچنین SDF چسبندگی *Streptococcus mutans* به سطح دندان را کاهش می‌دهد. SDF به عنوان یک ترکیب قلیایی با pH بین ۹ تا ۱۰، مستقیماً در خنثی‌سازی محیط اسیدی دهان اثر می‌دارد که این امر منجر به پایداری بالاتر pH در محدوده قلیایی می‌گردد (۳۶، ۳۷).

در زمینه توقف پوسیدگی یافته‌های مطالعه Shrivastava و همکاران (۲۰۲۱) همسو با مطالعه حاضر تاثیر مثبت SDF در توقف پوسیدگی دندان‌های شیری (۹۳/۳ درصد) در مدت پیگیری ۳ ماه را نشان داد (۳۲). همچنین یافته‌های Chaurasiya و همکاران (۲۰۲۱) با نتایج مطالعه حاضر همسو بود که نشان دادند SDF در توقف پوسیدگی در دندان‌های شیری موثر است (۹۲/۳ درصد) (۳۸). به علاوه یافته‌های مطالعه حاضر همسو با یافته‌های مطالعه Phonghanyudh و همکاران (۲۰۲۲) می‌باشد. در هر دو مطالعه SDF و NaF سبب توقف پوسیدگی‌های مینایی شدند و با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. با این وجود، درصد توقف پوسیدگی در دو مطالعه با یکدیگر متفاوت می‌باشد به طوری که در مطالعه حاضر حدود ۹۰ درصد و در مطالعه آنان حدود ۶۰ درصد

توقف پوسیدگی مشاهده شد. از علل این تفاوت در میزان توقف پوسیدگی می‌توان به روش متفاوت انجام مداخله، حجم نمونه و استفاده از برندهای متفاوت اشاره کرد. در مطالعه حاضر SDF و NaF یکبار اعمال شد و پس از ۳ ماه توقف پوسیدگی مورد ارزیابی قرار گرفت در حالی که در مطالعه آنان ۳ مرتبه به فاصله ۶ ماه اعمال گردید. در بررسی ۳ ماهه مطالعه حاضر، از طرفی ارزیابی پوسیدگی سریع‌تر انجام شده و از طرف دیگر فاکتورهای مخدوش‌گر اثر زمانی کم‌تری دارند در حالی که بررسی ۱۸ ماهه ارزیابی طولانی مدت تر اما با اثر بیش‌تر عوامل مخدوش‌گر دارد (۲). مطالعه Motallebi و همکاران با بررسی و مقایسه اثر ضد پوسیدگی SDF و NaF نشان داد هر دوی این مواد به طور قابل توجهی در توقف ضایعات پوسیدگی پروگزیمالی اثر دارند و از نظر توقف پوسیدگی یافته‌های مطالعه آنان با مطالعه حاضر همسو می‌باشد. هم‌چنین در مطالعه آنان مشابه مطالعه حاضر توقف پوسیدگی در گروه SDF بیش‌تر از NaF، پیشرفت پوسیدگی در گروه NaF بیش‌تر از SDF و عدم ارتباط معنادار بین گروه SDF با NaF گزارش شد. با این حال در مطالعه آنان درصد توقف پوسیدگی دو گروه تا حدی پایین‌تر از گروه‌های مطالعه حاضر ذکر شده است که از علل این امر می‌توان به ارزیابی پوسیدگی پس از ۶ ماه، حجم نمونه ۴۳ عددی و ارزیابی پوسیدگی پروگزیمالی به وسیله رادیوگرافی بایت وینگ اشاره کرد (۳۰). Fathima و Govindaraju (۲۰۲۴) در مطالعه خود همسو با یافته‌های مطالعه حاضر نشان دادند SDF با پتاسیم یدید و NaF در توقف روند پوسیدگی موثر می‌باشند و با یکدیگر از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری ندارند (۳۹). حجم نمونه ۳۳ عددی مطالعه آنان نزدیک به حجم نمونه مطالعه حاضر می‌باشد و مشابه مطالعه حاضر مداخله روی پوسیدگی‌های اکلوزال با نمره ۱ و ۲ ICDAS انجام شد، اما در مطالعه آنان توقف پوسیدگی در گروه NaF بیش‌تر از SDF گزارش شد. علت این تفاوت در یافته‌ها می‌تواند ناشی از ارزیابی پوسیدگی پس از سه، شش، نه و دوازده ماه و استفاده از پتاسیم یدید به همراه

SDF باشد. در مقابل، برخی مطالعات مانند Mabangkhu و همکاران (۲۰۲۰) کارایی بالاتر SDF را در توقف ضایعات پوسیدگی نسبت به NaF گزارش کرده‌اند که ناهمسو با یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد (۲۰). این تفاوت در یافته‌ها احتمالاً ناشی از تفاوت در عمق ضایعات پوسیدگی مورد مداخله می‌باشد به طوری که در پوسیدگی‌های سطحی مینایی، اثر حفاظتی فلوراید در هر دو روش مشابه عمل می‌کند، حال آن که در ضایعات عمیق عاجی، نفوذپذیری بالاتر در عاج و اثر ضد باکتریایی قوی‌تریون‌های نقره، مزیت SDF را آشکار می‌سازد. مدت پیگیری کوتاه‌تر ۳ ماهه در مطالعه حاضر و حجم نمونه کوچک‌تر می‌تواند نقش داشته باشد. کارایی SDF در پتانسیل توقف پوسیدگی ناشی از مکانیسم عمل چند بعدی آن است. یون‌های نقره دارای خواص ضد میکروبی قوی هستند که باکتری‌های پوسیدگی‌زا در بیوفلم‌های دندانی را هدف قرار داده و رشد آن‌ها را مهار می‌کنند (۴۰). از سوی دیگر، یون‌های فلوراید موجب رمینرالیزاسیون ساختار دندانی دمینرالیزه شده و مینا و عاج را تقویت کرده و در نتیجه پوسیدگی را کاهش می‌دهند (۴۱). مکانیسم‌های چند وجهی عمل فلوراید (شامل اثرات موضعی بر مینا، اثرات سیستمیک بر تکامل دندانی و نقش در رمینرالیزاسیون) به طور جمعی در اثربخشی آن در پیشگیری از پوسیدگی دندان (از جمله ECC) مشارکت دارند. این مکانیسم‌ها بر اهمیت فلوراید به عنوان اساس پیشگیری از ECC تأکید کرده و پتانسیل آن را در ارتقای سلامت دهان و کاهش بار پوسیدگی در کودکان برجسته می‌سازند (۱۵).

از نظر پذیرش والدین، نتایج مطالعه حاضر با مطالعات Seifo و همکاران (۲۰۲۱) و Wajahat و همکاران (۲۰۲۲) همسو می‌باشد که گزارش کردند والدین به رغم نگرانی از تغییر رنگ دندان‌ها، همچنان SDF را به روش‌های تهاجمی ترجیح می‌دهند (۲۵، ۴۲). مطالعه Shrivastava و همکاران

(۲۰۲۱) همسو با یافته‌های مطالعه حاضر و با استفاده از ابزار یکسان برای سنجش پذیرش والدین در مورد کاربرد SDF، گزارش داد که ۹۳/۳ و ۹۶/۷ درصد والدین نظر مثبت در مورد کاربرد آسان و بدون درد SDF داشتند. همچنین والدین به ترتیب تغییر رنگ پوسیدگی و طعم فلزی SDF را قابل پذیرش قلمداد کردند (۳۲). در مطالعه حاضر نیز والدین تغییر رنگ ضایعات و طعم فلزی ماده را به عنوان مشکلی جدی تلقی نکردند.

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به مقایسه SDF با NaF در توقف پوسیدگی دندان‌های شیری، بررسی تغییرات pH بزاق و نظرسنجی از والدین اشاره کرد. محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل حجم نمونه نسبتاً کوچک ۳۰ نفری در هر گروه، عدم ارزیابی بهداشت دهان علی رغم آموزش بهداشت، عدم بررسی مدت زمان طولانی‌تر از ۳ ماه و استفاده نکردن از رادیوگرافی جهت بررسی پوسیدگی بود.

مطالعه حاضر نشان داد که محلول ۳۸ درصد SDF به طور معنی‌دار افزایش بیش‌تری در pH بزاق نسبت به واریش ۵ درصد NaF ایجاد کرد. هر دو ماده در توقف پوسیدگی‌های سطحی دندان‌های شیری اثربخشی مشابه و چشمگیری داشتند. نگرش مثبت والدین نسبت به SDF بیانگر پذیرش مناسب این روش در درمان‌های غیرتهاجمی کودکان است. بر این اساس، SDF می‌تواند به عنوان یک گزینه مکمل و کم‌تهاجمی در مدیریت پوسیدگی دندان‌های شیری در کودکان، به‌ویژه در شرایطی که دسترسی به درمان‌های ترمیمی محدود است، مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قم بابت تایید و تصویب این طرح/ پایان نامه قدردانی می‌گردد.

References

- 1- Tungare S, Paranjpe AG. Early childhood caries. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
- 2- Phonghanyudh A, Duangthip D, Mabangkhu S, Jirattanasopha V. Is silver diamine fluoride effective in arresting enamel caries? A randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(15):8992 PMID: 35897363.
- 3- Jabbarian R, Ranjbaran M, Mokhlesi A, Hosseini S. Iranian early childhood dental caries: a comprehensive systematic review and meta-analysis of prevalence and associated risk factors. *Evidence-Based Dentistry* 2025;1-15.
- 4- Chu C, Lo E. Dental caries prevention and treatment for preschool children in China. *The Chinese Journal of Dental Research* 2007;10:56-62.
- 5- Duangthip D, Gao SS, Chen KJ, Lo ECM, Chu CH. Oral health-related quality of life and caries experience of Hong Kong preschool children. *Int Dent J* 2020;70(2):100-107 PMID: 31642058.
- 6- Sheiham A. Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. *Br Dent J* 2006;201(10):625-626.
- 7- Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Arresting early childhood caries using silver and fluoride products—a randomised trial. *J Dent* 2020;103:103522 PMID: 33166594.
- 8- Yamada M, Tanabe Y, Sano T, Noda T. Cooperation during dental treatment: the Children's Fear Survey Schedule in Japanese children. *Int J Paediatr Dent* 2002;12(6):404-409 PMID: 12452981.
- 9- Gisour EF, Beigi M, Jahanimoghadam F, Nekouei AH. Determinants of pediatric dental anxiety after comprehensive dental treatments under general anesthesia. *Scientific Reports* 2025;15(1):10006.
- 10- Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment—a systematic review. *BMC Oral Health* 2016;16(1):12 PMID: 26831727.
- 11- Ma X, Lin X, Zhong T, Xie F. Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2019;19(1):295 PMID: 31888600.
- 12- Wierichs R, Carvalho T, Wolf T. Efficacy of a self-assembling peptide to remineralize initial caries lesions-A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2021;109:103652 PMID: 33798639.
- 13- Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Chong LY. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6): CD002280 PMID: 26075879.
- 14- Urquhart O, Tampi M, Pilcher L, Slayton R, Araujo M, Fontana M, et al. Nonrestorative treatments for caries: systematic review and network meta-analysis. *J Dent Res* 2019;98(1):14-26 PMID: 30290130.
- 15- Adeghe EP. The multifaceted role of fluoride in preventing early childhood caries: A comprehensive review.

- International Journal of Life Science Research Updates 2024;2(01):009-017.
- 16- Ten Cate J, Van Loveren C. Fluoride mechanisms. Dental Clinics of North America 1999;43(4):713-742.
 - 17- Gao Z, Chen X, Wang C, Song J, Xu J, Liu X, et al. New strategies and mechanisms for targeting *Streptococcus mutans* biofilm formation to prevent dental caries: A review. Microbiological Research 2024;278:127526.
 - 18- Gao SS, Zheng FM, Chen KJ, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. Comparing two fluoride therapies for caries management in young children: study protocol for a randomised clinical trial. Trials 2021;22(1):519.
 - 19- Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2013(7): CD002279 PMID: 23846772.
 - 20- Mabangkhr S, Duangthip D, Chu CH, Phonghanyudh A, Jirarattanasopha V. A randomized clinical trial to arrest dentin caries in young children using silver diamine fluoride. Journal of Dentistry 2020;99:103375.
 - 21- Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZM, de Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions?: A systematic review and meta-analysis. The Journal of the American Dental Association 2016;147(2):84-91. e1.
 - 22- Gao SS, Zhao IS, Duffin S, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. Revitalising silver nitrate for caries management. Int J Environ Res Public Health 2018;15(1):80.
 - 23- Greenwall Cohen J, Greenwall L, Barry S. Silver diamine fluoride-an overview of the literature and current clinical techniques. British Dental Journal 2020;228(11):831-838.
 - 24- Chibinski ACR. Fluoride in Pediatric Dentistry. Dental Caries 2021:97.
 - 25- Seifo N, Cassie H, Radford J, Innes N. "I guess it looks worse to me, it doesn't look like there's been a problem solved but obviously there is": a qualitative exploration of children's and their parents' views of silver diamine fluoride for the management of carious lesions in children. BMC Oral Health 2021;21(1):367.
 - 26- González-Aragón Pineda A, García Pérez A, García-Godoy F. Salivary parameters and oral health status amongst adolescents in Mexico. BMC Oral Health 2020;20(1):190 PMID: 32631313.
 - 27- Mamani-Cori V, Calcina-Asillo TP, Chino-Mamani M, Mendoza-Quipe YR, Yucra-Sardón SO, Arbildo-Vega HI, et al. Topical fluoride and regulation of salivary pH in Peruvian Altiplano schoolchildren: a comparative longitudinal study. Front Oral Health 2025;6:1620432 PMID: 40612754.
 - 28- Mehdipour A, Masoumi M, Fateh R, Aghaali M, Mohammadidana F, Saleh A, et al. Comparative study of the profile of supragingival dental plaque and tooth decay in patients with lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. BMC Oral Health 2025;25(1):399 PMID: 40102827.
 - 29- Ishiguro T, Mayanagi G, Azumi M, Otani H, Fukushima A, Sasaki K, et al. Sodium fluoride and silver diamine fluoride-coated tooth surfaces inhibit bacterial acid production at the bacteria/tooth interface. J Dent 2019;84:30-35 PMID: 30707994.
 - 30- Motallebi A, Karimi A, Mazhari F, Hoseinzadeh M. Silver diamine fluoride

- versus sodium fluoride varnish in the treatment of proximal caries in primary molars: A randomized clinical trial. *Saudi Dent J* 2025;37(4-6):8 PMID: 40397187.
- 31- Apriani A, Widayarnan AS, Budiyantri EA, Roeslan BO. Caries activity and ph level changes after fluoride varnish and casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate application on children's saliva. *Contemp Clin Dent* 2020;11(2):126-130 PMID: 33110324.
 - 32- Shrivastava U, Barjatya K, Bharath BA, Vatsal A, Shrivastava R, Manker A, etal. Effectiveness and parental perception of silver diamine fluoride toward treatment of dental caries in primary teeth. *Int J Clin Pediatr Dent* 2021;14(6):790-794 PMID: 35110873 .
 - 33- Thimmegowda U, Venkatahanumaiah S, Dhamnekar P, Kuri PN, Sampreetha G. Salivary pH Levels at Three Different Time Intervals after Application of Silver Diamine Fluoride in Children with Severe Early Childhood Caries: A Quasi-experimental Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 2024;18(10): ZC66-ZC70.
 - 34- Nazemi salman B, Bakhtiary A, Taheri S. Effectiveness of Silver Diamine Fluoride compared with Sodium Fluoride Varnish on Oral Saliva pH in the Children with Sever- Early Childhood Caries (S-ECC). *Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences* 2022;8(4):196-203.
 - 35- Ozdas DO, Akkuş G, Salmaz E. The effect of silver diamine fluoride on saliva. *International Dental Journal* 2024;74(1):S153.
 - 36- Osadolor OO, Osadolor AJ. Silver Diamine Fluoride: A Review. *Nepal Mediciti Medical Journal* 2023;4(1):31-34.
 - 37- Jamal D, AlMushayt A, Abujamel T, Bamashmous S, Bamashmous N, Alamoudi N. Silver diamine fluoride: the science behind the action—a narrative review. *BMC Oral Health* 2025;25(1):1195 PMID: 40676592.
 - 38- Chaurasiya A, Gojanur S. Evaluation of the clinical efficacy of 38% silver diamine fluoride in arresting dental caries in primary teeth and its parental acceptance. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2021;39(1):85-89 PMID: 33885393.
 - 39- Fathima A, Govindaraju L. Evaluation of the Caries-Arresting Potential of Silver Diamine Fluoride Gel With Potassium Iodide Versus Sodium Fluoride Varnish: An Observational Study. *Cureus*. 2024 Jul 20;16(7):e64970. PMID: 39161533
 - 40- Contreras V, Toro MJ, Elías-Boneta AR, Encarnación-Burgos MA. Effectiveness of silver diamine fluoride in caries prevention and arrest: a systematic literature review. *Gen Dent* 2017;65(3):22-29 PMID: 28475081.
 - 41- Carlı C, Seymen F. Silver diamine fluoride in pediatric dentistry. *European Journal of Research in Dentistry* 2023;7(1):47-53.
 - 42- Wajahat M, Abbas B, Tariq K, Imran E, Aslam S, Khurshid Z. Parental perception of silver diamine fluoride for the management of dental caries. *J Taibah Univ Med Sci* 2022;17(3):408-414 PMID: 35722240.