

Reciproc[®], WaveOne[™] ve One Shape[®] Nikel-Titanyum Tek Eğe Sistemlerinin Torsiyonel Dirençlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Torsional Resistance of Reciproc[®], WaveOne[™] and One Shape[®] Nickel-Titanium Instruments

Güzide Pelin SEZGİN^a, Mustafa GÜNDOĞAR^b

^aBiruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bİstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Bu çalışmada Reciproc[®], WaveOne[™] ve OneShape[®] nikel-titanyum (NiTi) eğelerinin torsiyonel dirençlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 20 adet Reciproc R25 (25/08), 20 adet WaveOne Primary (25/08) ve 20 adet One Shape (25/06) eğesi dâhil edildi. Eğelere ISO 3630-1 şartnamesine uygun olarak torsiyon testi uygulandı. Eğelerin apikal 3 mm'lik kısımları sabitlendi ve eğelerin shaftı, eğeler kırılıncaya kadar 2 rpm hız değeri ile döndürüldü. Eğelerin kırılması için gereken en fazla yük miktarı ve eğelerin kırılıncaya kadar yaptığı açılar kayıt edildi. Eğelerde oluşan kırık tipinin belirlenmesi için 6 eğenin kırık yüzeyleri (n:2 her grup için) taramalı elektron mikroskopu ile incelendi. Elde edilen veriler SPSS 21.0 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel önem seviyesi %5 olarak ayarlandı (p<0,05). **Bulgular:** Torsiyona karşı en yüksek direnç Reciproc grubunda görüldüğü için, en az direnç ise One Shape grubunda görülmüştür (p<0,05). WaveOne grubu, One Shape grubundan daha yüksek torsiyon direnci göstermiştir (p<0,05). Eğelerin kırılıncaya kadar yaptığı açı miktarları göz önüne alındığında, One Shape eğesi, Reciproc ve WaveOne eğelerinden daha fazla açı yaparak kırılmıştır (p<0,05). Reciproc ve WaveOne eğeleri arasında kırılma açıları bakımından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p>0,05). **Sonuç:** Çalışmanın sınırları dâhilinde Reciproc NiTi tek eğe sistemi test edilen diğer WaveOne ve One Shape eğelerinden daha yüksek torsiyonel direnç göstermiştir.

ABSTRACT Objective: The aim of this study is to evaluate the torsional resistance of Reciproc[®], WaveOne[™] and OneShape[®] nickel-titanium (NiTi) instruments. **Material and Methods:** 20 Reciproc R25 (25/08), 20 WaveOne Primary (25/08) and 20 One Shape (25/06) files were used in this study. Torsional resistance test was applied to files according to ISO 3630-1. Three millimeters of each file tip was fixed and shaft of the files were rotated with 2 rpm speed until the fracture. Load amount involved and angle of rotation of the files at failure were recorded. The fracture surfaces of 6 files (n:2 for each group) were examined under a scanning electron microscope. The data were analyzed with one-way analysis of variance using SPSS 21.0 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. Statistical significance level was set as 5% (p<0.05). **Results:** Reciproc instruments showed the highest torsional resistance, while the lowest resistance was shown at One Shape group (p<0.05). WaveOne group showed higher torsional resistance than One Shape group (p<0.05). On the other hand, One Shape file showed significantly higher angular rotation to fracture than Reciproc and WaveOne files (P<0.05). No statistical difference was found between Reciproc and WaveOne files (p>0.05). **Conclusion:** Within the limitations of the study Reciproc NiTi single file system had higher torsional resistance than WaveOne and One Shape files.

Anahtar Kelimeler: Eğe; nikel-titanyum; One Shape; Reciproc; torsiyon; WaveOne

Keywords: File; nikel-titanium; One Shape; Reciproc; torsion; WaveOne

Nikel-titanyum (NiTi) döner eğe sistemleri, elastik özellikleri ve kanalın orijinal şeklini iyi korudukları için endodontide oldukça sıklıkla kullanılmaktadır.¹ Bu avantajlarına rağmen, NiTi eğelerin beklenmedik şekilde kırılmaları klinisyenler için problem

olmaya devam etmektedir. Eğelerin kırılması, dönüsel ve torsiyonel yorgunluk nedeni ile oluşmaktadır.^{2,3} Eğe eğri bir kanalda dönerken kurvatürün en yüksek noktasında hem sıkışma hem de gerilme streslerine maruz kalır. Devam eden bu stresler sonucu

Correspondence: Güzide Pelin SEZGİN

Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: psezgin@biruni.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

Received: 16 Mar 2019

Received in revised form: 03 Apr 2019

Accepted: 15 Apr 2019

Available online: 18 Apr 2019

2146-8966 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

eğe, döngüsel yorgunluğa bağlı olarak kırılır.⁴ Torsiyonel kırılma ise, eğenin ucunun kanal içerisinde herhangi bir engele veya dentine sıkışmasıyla birlikte, eğenin şaftının dönmeye devam etmesi sonucu oluşur.⁵ Bu kırılmaların en aza indirilmesi için üreticiler tarafından çeşitli yenilikler (eğelerin dizaynlarının, alaşımlarının ve hareket şekillerinin değiştirilmesi gibi) geliştirilmektedir.⁶

Reciproc® (RPC; VDW, Münih, Almanya) ve WaveOne™ (WO; Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) resiprokasyon hareketine sahip tek eğe NiTi sistemlerindedir. RPC “S” şeklinde kesite, iki keskin kenara ve kesmeyen bir uca sahiptir. RPC eğeleri, döngüsel yorgunluğa karşı direncinin artırılması amacıyla M-Wire alaşımından üretilmektedir. WO eğesi apikal kısmında konkav üçgen kesite sahip iken, orta ve koronal kısmında konveks üçgen kesite sahiptir. WO eğeleri de RPC eğeleri gibi M-Wire alaşımından üretilmiştir.⁷ One Shape® (OS; Micro Mega, Besançon, Fransa) eğesi konvansiyonel NiTi alaşımlarından elde edilmiştir ve uç çapı 0,25 mm ve şaftı boyunca %6 sabit “taper” değerlerine sahiptir. En önemli karakteristik özelliği ise eğenin asimetrik yatay kesitli bir dizayna sahip olmasıdır. OS, uç kısmında üç tane kesici kenara ve üçgen kesite sahip iken, orta kısımdan sapa doğru üç kesici kenardan iki kesici kenara ve sap kısmında modifiye “S” kesitli iki kesici kenara sahiptir.⁸

Yaptığımız kapsamlı literatür taramasında RPC, WO ve OS eğelerinin torsiyonel dirençlerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda RPC, WO ve OS eğelerinin

torsiyonel dirençlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sıfır hipotezi, test edilen eğelerin torsiyonel dirençleri arasında fark olmayacağıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

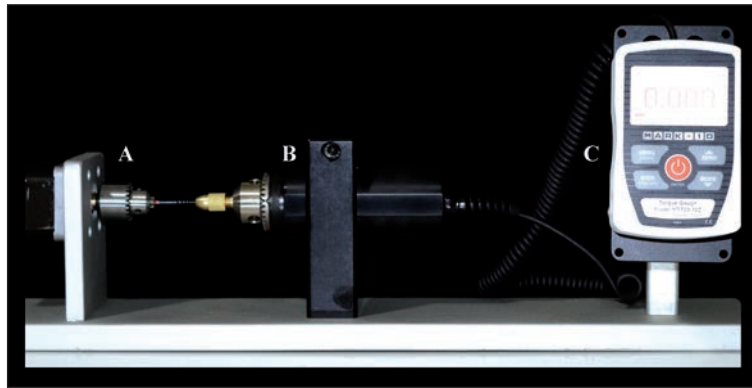
ÖRNEK BÜYÜKLÜĞÜNÜN HESAPLANMASI

Elnaghy ve ark. yaptıkları çalışma baz alınarak ve G*Power 3,1 (Heinrich Heine University, Düsseldorf, Almanya) bilgisayar programı kullanılarak yapılan analiz sonucu, her bir grubun en az 20 egeden oluşması gerektiği belirlendi.⁵ Bu nedenle çalışmaya 20 adet RPC R25 (25/,08), 20 adet WO Primary (25/,08) ve 20 adet OS (25/,06) dâhil edildi. Torsiyonel direnç testine başlamadan önce eğeler herhangi bir üretim hatası yönünden stereomikroskop altında incelendi. İncelenen eğelerde herhangi bir deformasyona rastlanmadığından bütün eğeler torsiyonel direnç testine tabi tutuldu.

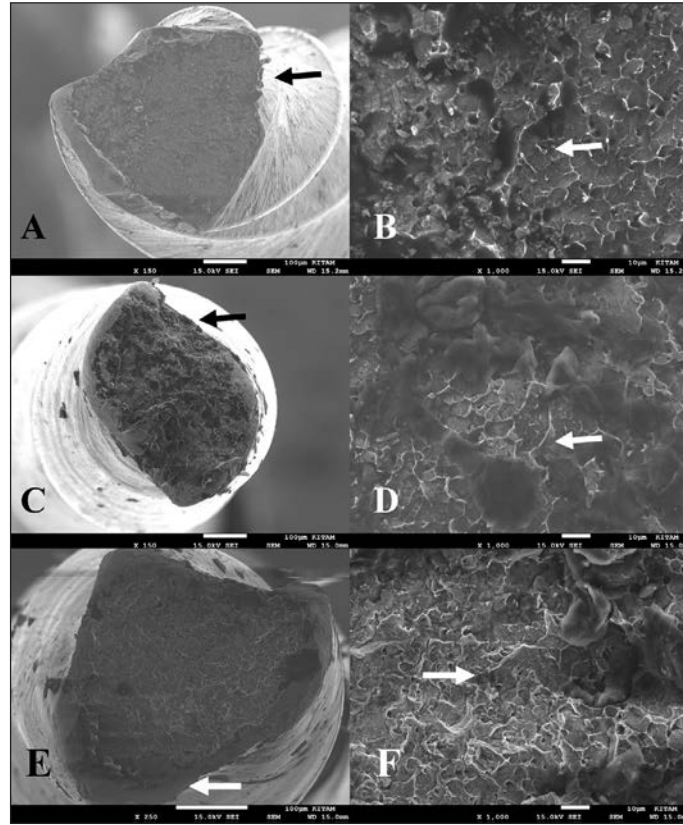
TORSİYONEL DİRENÇ TESTİ

Torsiyonel direnç testi, Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı [International Organization for Standardization (ISO)]’nın ISO 3630-1 (1992) şartnamesine uygun olarak gerçekleştirildi. Eğenin apikal 3 mm’lik parçası sabitlendikten sonra şaftının 2 rpm hız değerinde dönmesi sağlandı (Resim 1). Eğelerin kırıldığı maksimum tork değeri Ncm cinsinden kaydedildi. Ayrıca eğelerin kırılıncaya kadar yaptığı açı değerleri belirlendi.

Daha sonra her bir gruptan rastgele alınan 2 adet örnek taramalı elektron mikroskobu [scanning electron microscope (SEM)] altında kırık tipinin belirlenmesi açısından incelendi (Resim 2).



RESİM 1: Testte kullanılan torsiyon cihazı A) 2 rpm hızla dönen motor; B) torsiyon ölçüm ucu; C) dijital göstere.



RESİM 2: Reciproc, WaveOne ve OneShape eğelerinin torsiyonel yorgunluk testi sonrası kırık yüzeylerinin taramalı elektron mikroskop görüntüleri. Eğelerin kırık başlangıç noktalarının genel görüntüleri (A: WaveOne; C: Reciproc; E: OneShape; oklar). Yüksek büyütme altında torsiyonel yorgunluğa bağlı kırılma sonucu ortaya çıkan görüntü (B: WaveOne; D: Reciproc; F: OneShape; oklar).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS 21,0 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel önem seviyesi %5 olarak ayarlandı ($p<0,05$).

BULGULAR

Test edilen eğelerin torsiyona karşı direnç değerleri ve kırılıncaya kadar yaptıkları dönme açıları **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Torsiyona karşı en yüksek direnç RPC grubunda görülürken, en az direnç ise OS grubunda görülmüştür ($p<0,05$). WO grubu, OS grubundan daha yüksek torsiyon direnci göstermiştir ($p<0,05$).

Eğelerin kırılıncaya kadar yaptığı açı miktarları göz önüne alındığında; OS eğesi, RPC ve WO eğelerinden daha fazla açı yaparak kırılmıştır ($p<0,05$). RPC ve WO eğeleri arasında kırılma açıları bakımından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır

TABLO 1: Test edilen eğelerin torsiyona karşı gösterdikleri direnç miktarları (Ncm) ile kırılma açıları ($^{\circ}$).

	Tork değeri (Ncm)	Dönüş açısı ($^{\circ}$)
Reciproc	2,408+288,91 ^a	278,64+33,43 ^a
WaveOne	2,201+308,12 ^b	267,04+29,37 ^a
OneShape	1,640+213,29 ^c	440,03+61,62 ^b
p-değeri	<0.05	<0.05

* Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı belirtmektedir ($p<0,05$).

($p>0,05$). SEM incelemesinde tüm kırık yüzeyler birbirine benzer olmakla birlikte, bu yüzeyler torsiyonel başarısızlıkta (düktil tip) görülen tipik özelliklere sahiptir.

TARTIŞMA

NiTi eğeler paslanmaz çelik eğelere göre yüksek esneklik özelliği göstermelerine rağmen klinik kullanım sırasında beklenmedik şekilde kırılmaları, klinisyenler için bir problem teşkil etmektedir.^{9,10} Gü-

nümüzde kök kanallarının tek ege sistem leri ile şekillendirilmesi oldukça yaygındır. Firmalar, piyasaya tek ege ile kök kanal şekillendirmesini mümkün kılan birçok ege sürmüştür. Bu egelelerin en önemli avantajı, çoklu ege sistemlerine göre kök kanal şekillendirme hızını artırmalarıdır. Ancak kök kanallarının tek bir ege ile şekillendirilmesi ege üzerinde oluşan stresi artırdığından, tek ege sistemlerinin torsiyona karşı gösterdikleri direnç önem kazanmaktadır.¹¹ Bu nedenden dolayı çalışmamızda tek ege sistemlerinden olan RPC, WO ve OS egelelerinin torsiyonel streslere karşı gösterdikleri dirençlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda egelelerin apikal 3 mm'lik kısımları sabitlenerek torsiyonel direnç testi gerçekleştirilmiştir. Bunun nedeni, testin ISO 3630-1 şartnamesine uygun olarak gerçekleştirmek ve aynı zamanda kök kanallarının en fazla kurvatüre sahip oldukları bölgenin seçilmesi içindir.^{12,13} Egelelerin kırık yüzeylerinden alınan SEM görüntülerinde, torsiyonel kırığın tipik bulguları olan kırık yüzeyine yakın çukurlar ve dairesel aşınma izleri görülmüştür.^{12,14,15}

Çalışmamızın sonuçlarına göre, RPC egesinin torsiyona karşı gösterdiği direnç, WO ve OS egelelerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızın sıfır hipotezi reddedilmiştir. Egelelerin torsiyona karşı gösterdikleri direnç, egelelerin sahip olduğu kesit, materyalin özellikleri ve egelelere uygulanan çeşitli ısı işlemlerden etkilenebilmektedir.^{14,16,17} RPC egesi "S" şekilli bir kesite sahip iken, WO egesi konveks üçgen kesite sahiptir. RPC R25 ve WO Primary egelelerinin apikal kısımlarındaki konisite açıları (%8) ve üretildikleri materyal (M-Wire) aynıdır. Çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak Frota ve ark.nın yaptıkları çalışmada, RPC egelelerin torsiyona karşı gösterdiği direnç, devamlı rotasyon hareketi yapan ege sistemlerinden daha yüksek bulunmuştur.¹⁸ Benzer şekilde Silva ve ark., RPC Blue egelelerin WO Gold egelelerden daha yüksek torsiyonel direnç gösterdiğini bulmuşlardır.¹⁹ Egelelerin gösterdikleri farklı torsiyonel direnç, sahip oldukları farklı kesitlerle ilgili olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, WO egeleleri OS egelelerine göre istatistiksel olarak torsiyona karşı daha dirençli bulunmuştur. Benzer şekilde Elnaghy ve ark.,

WO ve OS egelelerinin torsiyona karşı dirençlerini inceledikleri çalışmalarda, WO egelelerini, OS egelelerine göre torsiyona karşı daha dirençli bulmuşlardır.⁵ Araştırmacılar, bu sonucun nedeni olarak WO egelelerin sahip oldukları M-Wire alaşımını göstermişlerdir. Önceki çalışmalarda, egelelere uygulanan ısı işleminin egelelerin martenzit/östenit geçişlerinde belirgin değişimlere neden olduğu ve M-Wire alaşımından yapılan egelelerin kırılmalarına karşı daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir.^{11,20-23} Çalışmamızda RPC ve WO egelelerinin OS egelelerinden daha yüksek torsiyonel direnç göstermesinin, egelelerin sahip oldukları M-Wire alaşımından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, OS egesi kırılıncaya kadar WO ve RPC egelelerine kıyasla istatistiksel olarak daha fazla dönüş yapmasına rağmen WO ve RPC egeleleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bilindiği gibi OS egesi konvansiyonel NiTi alaşımından, WO ve RPC egeleleri ise M-Wire alaşımından yapılmıştır. Çalışmada ortaya çıkan bu sonucun, egelelerin sahip olduğu farklı alaşımlardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmanın laboratuvar ortamında yapıldığı unutulmamalı ve sonuçlar kliniğe dikkatli bir şekilde yansıtılmalıdır. Egeleler klinik kullanım sırasında hem torsiyonel hem de döngüsel yorgunluğa maruz kalmaktadır. Bu nedenden dolayı bu iki özelliğin de aynı anda test edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmanın sınırları dâhilinde, RPC NiTi tek ege sistemi, test edilen diğer WO ve OS egelelerinden daha yüksek torsiyonel direnç göstermiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-

liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Tasarım:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Denetleme/Danışmanlık:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Veri**

Toplama ve/veya İşleme: Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Analiz ve/veya Yorum:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Kaynak Taraması:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Makalenin Yazımı:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Eleştirel İnceleme:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Musatafa Gündoğar; **Malzemeler:** Güzide Pelin Sezgin, Musatafa Gündoğar.

KAYNAKLAR

- Shen Y, Zhou HM, Zheng YF, Peng B, Haapasalo M. Current challenges and concepts of the thermomechanical treatment of nickel-titanium instruments. J Endod. 2013;39(2):163-72. [Crossref] [PubMed]
- Sattapan B, Nervo GJ, Palamara JE, Messer HH. Defects in rotary nickel-titanium files after clinical use. J Endod. 2000;26(3):161-5. [Crossref]
- Pedullà E, Lo Savio F, Boninelli S, Plotino G, Grande NM, La Rosa G, et al. Torsional and cyclic fatigue resistance of a new nickel-titanium instrument manufactured by electrical discharge machining. J Endod. 2016;42(1):156-9. [Crossref] [PubMed]
- Özyürek T, Uslu G, Yılmaz K, Gündoğar M. Effect of glide path creating on cyclic fatigue resistance of Reciproc and Reciproc Blue nickel-titanium files: a laboratory study. J Endod. 2018;44(6):1033-7. [Crossref] [PubMed]
- Elnaghy AM, Elsaka SE. Torsion and bending properties of OneShape and WaveOne instruments. J Endod. 2015;41(4):544-7. [Crossref] [PubMed]
- Peters OA, Gluskin AK, Weiss RA, Han JT. An in vitro assessment of the physical properties of novel Hyflex nickel-titanium rotary instruments. Int Endod J. 2012;45(11):1027-34. [Crossref] [PubMed]
- Özyürek T. Cyclic fatigue resistance of Reciproc, WaveOne, and WaveOne Gold nickel-titanium instruments. J Endod. 2016;42(10):1536-9. [Crossref] [PubMed]
- Gündoğar M, Özyürek T. Cyclic fatigue resistance of OneShape, HyFlex EDM, Wave One Gold, and Reciproc Blue nickel-titanium instruments. J Endod. 2017;43(7):1192-6. [Crossref] [PubMed]
- Panitvisai P, Parunnit P, Sathorn C, Messer HH. Impact of a retained instrument on treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. J Endod. 2010;36(5):775-80. [Crossref] [PubMed]
- Parashos P, Messer HH. Rotary NiTi instrument fracture and its consequences. J Endod. 2006;32(11):1031-43. [Crossref] [PubMed]
- Kim HC, Kwak SW, Cheung GS, Ko DH, Chung SM, Lee W. Cyclic fatigue and torsional resistance of two new nickel-titanium instruments used in reciprocation motion: Reciproc versus WaveOne. J Endod. 2012;38(4):541-4. [Crossref] [PubMed]
- Elnaghy AM, Elsaka SE. Assessment of the mechanical properties of ProTaper Next Nickel-Titanium rotary files. J Endod. 2014;40(11):1830-4. [Crossref] [PubMed]
- Braga LC, Magalhães RR, Nakagawa RK, Puente CG, Buono VT, Bahia MG. Physical and mechanical properties of twisted or ground nickel-titanium instruments. Int Endod J. 2013;46(5):458-65. [Crossref] [PubMed]
- Park SY, Cheung GS, Yum J, Hur B, Park JK, Kim HC. Dynamic torsional resistance of nickel-titanium rotary instruments. J Endod. 2010;36(7):1200-4. [Crossref] [PubMed]
- Yum J, Cheung GS, Park JK, Hur B, Kim HC. Torsional strength and toughness of nickel-titanium rotary files. J Endod. 2011;37(3):382-6. [Crossref] [PubMed]
- Xu X, Eng M, Zheng Y, Eng D. Comparative study of torsional and bending properties for six models of nickel-titanium root canal instruments with different cross-sections. J Endod. 2006;32(4):372-5. [Crossref] [PubMed]
- Miyai K, Ebihara A, Hayashi Y, Doi H, Suda H, Yoneyama T. Influence of phase transformation on the torsional and bending properties of nickel-titanium rotary endodontic instruments. Int Endod J. 2006;39(2):119-26. [Crossref] [PubMed]
- da Frota MF, Espir CG, Berbert FL, Marques AA, Sponchiado-Junior EC, Tanomaru-Filho M, et al. Comparison of cyclic fatigue and torsional resistance in reciprocating single-file systems and continuous rotary instrumentation systems. J Oral Sci. 2014;56(4):269-75. [Crossref] [PubMed]
- Silva EJNL, Vieira VTL, Hecksher F, Dos Santos Oliveira MRS, Dos Santos Antunes H, Moreira EJL. Cyclic fatigue using severely curved canals and torsional resistance of thermally treated reciprocating instruments. Clin Oral Investig. 2018;22(7):2633-8. [Crossref] [PubMed]
- Hieawy A, Haapasalo M, Zhou H, Wang Z, Shen Y. Phase transformation behavior and resistance to bending and cyclic fatigue of ProTaper Gold and ProTaper Universal instruments. J Endod. 2015;41(7):1134-8. [Crossref] [PubMed]
- Plotino G, Grande NM, Cotti E, Testarelli L, Gambarini G. Blue treatment enhances cyclic fatigue resistance of vortex nickel-titanium rotary files. J Endod. 2014;40(9):1451-53. [Crossref] [PubMed]
- Shen Y, Zhou H, Coil JM, Aljazaeri B, Buttar R, Wang Z, et al. ProFile Vortex and Vortex Blue Nickel-Titanium Rotary Instruments after clinical use. J Endod. 2015;41(6):937-42. [Crossref] [PubMed]
- Wycoff RC, Berzins DW. An in vitro comparison of torsional stress properties of three different rotary nickel-titanium files with a similar cross-sectional design. J Endod. 2012;38(8):1118-20. [Crossref] [PubMed]