

Kalsiyum Hidroksit İçerikli Medikamentlerin Radyopasite Miktarının Görüntü Analizi ile Belirlenmesi

Quantification of Radiopacity of Calcium Hydroxide-Based Medications Using Image Analysis

Ekim Onur ORHAN^{1,2,3}

<https://orcid.org/0000-0002-8755-2558>

Özgür IRMAK⁴

<https://orcid.org/0000-0003-3095-6815>

Fidan BABAYEVA¹

<https://orcid.org/0000-0003-3088-8795>

Eren ORHAN¹

<https://orcid.org/0000-0002-7805-4688>

Seher AKTAŞ¹

<https://orcid.org/0000-0003-1625-6759>

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Traslasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlıkta Bilgisayar Destekli Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir

⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, TRNC Mersin 10, Lefkoşa

Atıf/Citation: Orhan E.O., Irmak, Ö., Babayeva F., Orhan E., Aktaş S., (2022). Kalsiyum Hidroksit İçerikli Medikamentlerin Radyopasite Miktarının Görüntü Analizi ile Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2022; 43_2, 93-98.

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu makalenin amacı, kalsiyum hidroksit içerikli kanal içi medikamentlerin radyopasitesini güncel görüntü analiz yöntemleriyle karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada üç farklı ticari kalsiyum hidroksit medikamenti kullanıldı. Radyografik görüntü verileri Uluslararası Standardizasyon Örgütü #6876: 2012 yönergelerine göre elde edildi. Her bir numune için analiz edilecek bölge belirlendi. X-ışını görüntü verilerinin ortalama (\pm SD) gri değerleri bir görüntü analiz yazılımı ile ölçüldü. Numunelerin ortalama gri değerleri ile step-wedge için belirlenen gri değerler bir kalibrasyon eğrisi oluşturularak mmAl değerlerine dönüştürüldü. Veriler tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey'in çoklu karşılaştırma testi ile analiz edildi.

Bulgular: Tüm medikamentlerin ortalama radyopasite değerlerinde anlamlı farklılık oluştu ($p<0,05$). Ortalama radyopasite değerleri şu şekilde sıralandı: TempCanal ($4,94\pm 0,31$ mmAl) > ProCalR ($2,63\pm 0,05$ mmAl) > Kontrol ($2,19\pm 0,11$ mmAl).

Tartışma ve Sonuç: Radyopak kalsiyum hidroksit içerikli medikamentlerin radyopasite değerleri arasında yüksek farklılık ortaya çıkmıştır. Medikamentler 2,19 ila 4,94 mm alüminyum eşdeğerinde radyopasite göstermiş olmasına rağmen, yalnızca TempCanal uluslararası standart olan 3 mm alüminyum eşdeğerinin üzerinde değerler kaydetmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum hidroksit, görüntü analizi, kanal içi medikament, radyopasite, X-ışını

ABSTRACT

Introduction: The aim of this paper is to investigate the radiopacity of calcium hydroxide-based medications via means of contemporary image analyzing methods.

Methods: Three commercial calcium hydroxide-based medications were used. Radiographic image data was obtained according to the International Organization for Standardization #6876(2012) specifications. Region of interest was determined for each specimen. Mean (\pm SD) grey values of the X-ray image data was measured with an image analyzing software. The calibration curve was created by curve-plotting software and the mean grey-values were matched versus Al values (mm Al). Data were analyzed with one-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test.

Results: The radiopacity values of all medications are significantly different ($p<0.05$). The rank of the radiopacity values: TempCanal (4.94 ± 0.31 mmAl) > ProCalR (2.63 ± 0.05 mmAl) > Control (2.19 ± 0.11 mmAl).

Discussion and Conclusion: There was a high difference in the radiopacity values of the radiopaque calcium hydroxide-based medicaments. Although the medicaments showed radiopacity of 2.19 to 4.94 mm aluminum equivalent, only TempCanal had values above the international standards as 3 mm aluminum equivalent.

Keywords: Calcium hydroxide, image analysis, intracanal medication, radiopacity, X-ray

Sorumlu yazar/Corresponding author*: ekimonurorhan@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received Date: 30.01.2021

Kabul Tarihi/Accepted Date: 17.06.2021

GİRİŞ

Kalsiyum hidroksit (KH) 1920'den beri diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ Yaklaşık yüzyıldır diş hekimliği alanında kullanılmakta olan KH, tedavi prosedürlerinde kullanılan çeşitli dental malzemelere ve antiseptik medikament içeriğine dahil edilmiştir. Günümüzde KH içerikli malzemeler sıklıkla kök kanallarının doldurulmasında ve pulpanın korumasında kullanılmaktadır.² Aynı zamanda, KH içerikli kanal içi medikamentler kök perforasyonu durumlarında, dental yaralanmalarda, avülsiyonda ve kök rezorbsiyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır.³ Kök gelişimi devam eden veya kök ucu kapanmamış devital dişlerde de KH içerikli kanal içi medikamentler, apeksifikasyon ve rejenerasyon tedavileri gibi güncel tedavi yöntemlerinde de kullanılmaktadır.^{4,5} Çok seanslı kök kanal tedavilerinde, kök kanal sistemine geçici olarak yerleştirilen KH içerikli medikamentler, kök kanallarının dezenfeksiyonunu sağlayan ve halen en çok tercih edilen antiseptik ve pansuman malzemesidir.⁶

Klinik kullanım olarak, toz formunda katı halde KH medikamenti, sıvı halde bir taşıyıcı ile karıştırılır. Genellikle doymuş olarak hazırlanan karışımın toz likit oranı 1:1.125'tir.^{7,8} Karışım sonrasında koloidal yapıya geçen KH içerikli medikamentler kök kanal boşluğuna taşınabilir. KH içerikli medikamentlerin çözünmesini en aza indirmek ve uygulanan bölgede uzun süre kalmasını sağlamak için farklı tipte taşıyıcılar kullanılabilir.⁹ Literatürde sıvı halde bulunan taşıyıcılar üç ana gruba ayrılmıştır: Bunlar (i) aköz taşıyıcılar, (ii) visköz taşıyıcılar ve (iii) yağlı taşıyıcılardır.¹⁰ KH medikamenti aköz bir şekilde hazırlandığında, KH bileşiği çözünerek Ca^{2+} ve OH^- iyonlarına ayrışır ve yüksek bazik pH değerine erişir (yaklaşık 12.5).¹¹ Böylece, KH bazik pH'si sayesinde kontamine kök kanallarında, kanal içi flora üzerinde uzun süreli bir dekontaminasyon etkisi göstermektedir.¹² Temel olarak, KH medikamentinin antimikrobiyal aktivitesi, taşıyıcının iyon serbestleştirme niteliği ile doğrudan ilişkilidir.^{8,12,13}

Beyaz renkli ve kokusuz olan KH maddesi, radyopak ya da radyorezistan maddeler kullanılmaksızın radyografik görüntüleme teknikleri ile tespit edilemez.^{2,3} Bundan dolayı, dental radyolojik görüntüleme de diş dokularını KH içerikli medikamentinden ayırt edebilmek için, toz içeriğine fiziksel olarak iyodoform veya baryum sülfat gibi radyopak maddeler ilave edilmektedir.^{2,3} Böylelikle diş hekimleri, radyopak özellikli KH içerikli medikamentleri radyografik teknikler ile (uygun veya yanlış yerleştirme bakımından kontrolü amaçlı) kontrol edebilirler.^{2,3} Baryum süspansiyonları, 70 yılı aşkın süredir klinik tipta kontrast madde olarak güvenle kullanılmaktadır.^{14,15}

Geleneksel kullanımı olarak KH içerikli medikamentler, hasta başındayken tedavi sırasında hazırlanır. Son yıllarda KH içerikli medikamentlerin hazır karışım kullanıma hazır formları diş hekimlerinin kullanımına

sunulmuştur. Kullanıma hazır karışım formundaki KH içerikli medikamentlerin içerikleri farklılık gösterebilir ve bu durum medikamentlerin fizikokimyasal özelliklerini etkileyebilir.⁸ KH içerikli medikamentler belirli düzenlemeler ve yönergeler göre üretilmelerine rağmen, içeriğindeki katkı maddeleri veya bileşenleri tam olarak açıklanmayabilir.

Bu çalışmanın amacı, modern görüntü analiz yöntemleri kullanarak, üç yeni KH içerikli kanal içi medikamentin ISO 6876 yönergelerine göre radyoopasite özelliklerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Radyografik verilerin toplanması

Bu çalışma için üç adet sertleşmeyen KH içerikli medikament kullanıldı. Radyopak KH içerikli medikament olan ProCal (PCpw) (CE 1014, Lot# 180216; Promida Ltd., Eskişehir, Türkiye) kontrol grubu olarak kullanıldı. Üreticinin talimatlarına göre karışım toz/taşıyıcı oranı 1:1,125 (w/w) olacak şekilde karıştırıldı. Ayrıca, kullanıma hazır KH içerikli medikamentler olan TempCanal (TCmx) (CE 0459, Lot # 180214; Pulpdent Corp., Brookline, MA, ABD) ve ProCal R (PCmx) (CE 1014, Lot # 180225; Promida Ltd., Eskişehir, Türkiye) kullanıldı.

Radyografik görüntü test parametreleri, ISO 6876 yönergelerine göre elde edildi.¹⁶ Referans olarak 10 basamaklı saf (>%99) alüminyum stepwedge kullanıldı. Radyografik görüntü verileri elde etmek için yeni bir fosfor plak sensörü (size #3; Planmeca Oy, Helsinki, Finlandiya) kullanıldı. Sensör plağının çözünürlüğü 771 x 1542 piksel ve piksel boyutu 35 µm idi.

İç çapı 10 mm ve yüksekliği $1,00 \pm 0,01$ mm olan plastik radyolüsent malzemen (pleksicam levha) yapılmış halka kalıplar kullanıldı. Kalıpların alt yüzeyi şeffaf bant ile izole edildi. Her grupta 11 adet örnek olmak üzere toplamda 33 adet örnek hazırlandı. ISO 6876 yönergelerine göre oluşturulan kalıplar içerisine medikamentler yerleştirildi ve fosfor plak üzerinde konumlandırıldı. Her bir radyografik görüntü verisi için, bir kontrol numunesi, bir test numunesi ve stepwedge sensör plağa birlikte yerleştirildi (**Şekil 1**). Örnekler, 66 kV, 0,8 mA, 0,32 s parametrelerini kullanan bir dental röntgen ünitesi (ProX; Planmeca Oy, Helsinki, Finlandiya) kullanılarak ışınıldı. Kolimatörden fosfor plağa olan uzaklık 30 cm idi. Radyografik görüntü verileri tek bir operatör tarafından alındı. Her örnekten bir adet radyografi alındı.

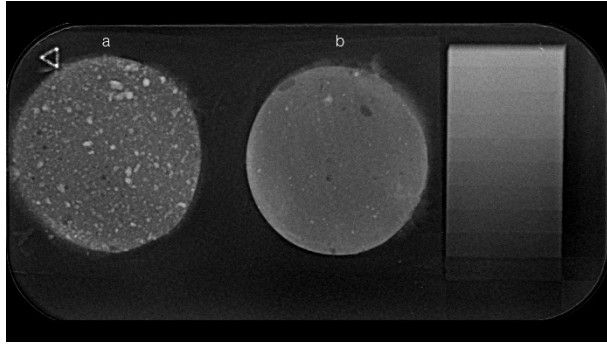
Dijital fosfor plaklar, yüksek çözünürlükte (HR mode) 7,2 s boyunca tarandı (Proscanner; Planmeca Oy, Helsinki, Finlandiya). Teorik çözünürlük 14,3 lp/mm'dir. Elde edilen radyografik görüntü verileri, entegre yazılımdan (Romexis Viewer; Planmeca Oy, Helsinki, Finlandiya) sıkıştırılmamış görüntü dosya biçimine (TIFF) dönüştürüldü.

Görüntülerin analiz edilmesi

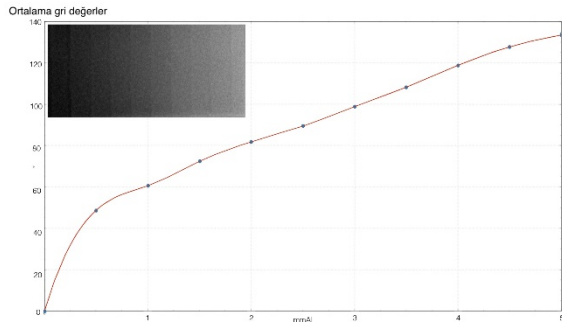
TIFF biçimindeki görüntü verileri 2560 x 1600 çözünürlüklü ekran kartına sahip kişisel bir bilgisayar ile (Apple Inc., Cupertino, CA, ABD) analiz edildi.

Radyografik görüntülerin ortalama (\pm standart sapma) gri değerleri, bir görüntü analiz yazılımı (Image J v1.5e; National Institute of Health, Bethesda, MD) ile ölçüldü. Başlangıçta, görüntüler üzerinde bir standart analiz alanı (ROI: region of interest) belirlendi. X-ışını absorpsiyonu nesnenin marjinal kısımlarında, merkez bölgesinden farklılık oluşturabileceğinden dolayı ROI, hedef nesnenin kenarlarına çok yakın olmamasına dikkat edilerek merkezindeki maksimum yüzey alanını seçilerek oluşturuldu. Dairesel kalıplara yerleştirilmiş numuneler için, numune başına 22704 piksellik bir alana sahip dairese bir ROI belirlendi. Alüminyum stepwedge için her bir basamak adımı başına ROI (11115 toplam piksel) olarak belirlendi.

ROI tespitinden sonra, stepwedge'in her bir adımı için ve numunelerin ortalama (\pm SD) gri değerleri aynı yazılımın gri renk değeri ölçüm aracı ile hesaplandı. Numunelerin ortalama gri değerleri ile stepwedge için belirlenen gri değerler bir kalibrasyon eğrisi (Curve Expert Pro, v2.6.5; Hyams Development, curveexpert.net, ABD) ile mm alüminyum (mm Al) eşdeğerine dönüştürüldü (Şekil 1). Böylece, ikinci derece fonksiyondan türetilen bu kalibrasyon eğrisi ile, örneklerle karşılık gelen eşdeğer mm Al değerlerini hesaplandı.



Şekil 1.



Şekil 2.

İstatistiksel analiz

Veriler (Prism v6.0; GraphPad Software, La Jolla, CA, ABD) ile analiz edildi. D'Agostino-Pearson testi ile analiz edilen verilerin bütün gruplar için normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0,05$). Ortalamalar tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey'in çoklu karşılaştırma testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık %5 olarak belirlendi.

BULGULAR

Grupların radyopasite değerlerinin ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tukey testi sonucunda gruplar arasında yüksek farklılık ortaya çıkmıştır ($p < 0,001$). Ortalama radyopasite değerleri en yüksek TCmx örneklerinde elde edilmiştir ($p < 0,001$). Gruplara göre ortalama radyopasite değerlerinin sıralaması şu şekildedir: TCmx ($4,94 \pm 0,31$ mm Al) > PCmx ($2,63 \pm 0,05$ mm Al) > Kontrol (PCpw) ($2,19 \pm 0,11$ mm Al).

Tablo 1. Grupların ortalama ve standart sapma radyopasite değerleri mmAl cinsinden **Tablo 1**'de gösterildi. TCmx: kullanıma hazır TempCanal, PCmx: kullanıma hazır ProCal R medikamentleri. PCpw: ProCal geleneksel toz/taşıyıcı medikament.

Gruplar	Radiopasite değerleri (mm Al)
PCpw (kontrol)	2.19 ± 0.11^a
TCmx	4.94 ± 0.31^b
PCmx	2.63 ± 0.05^c

Tukey testine göre, aynı üstsimgeyi paylaşan ortalamalar arasındaki farklılık anlamlı değildir ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, görüntü analiz yöntemleri kullanılarak KH içerikli medikamentlerin radyopasite özellikleri araştırıldı. Kanal dolgu malzemelerinin radyopasitesini ölçmek için test yöntemleri uluslararası standartlarda yer almaktadır.^{16,17} Ancak, kısa süreli kök kanalına yerleştirilen ve sertleşmeyen medikament malzemeler için oluşturulan özel bir uluslararası standart bulunmamaktadır. Bundan dolayı, KH içerikli medikamentlerin radyopasite miktarlarını ölçmek için yapılan testler, kök kanal dolgu malzemeleri için yazılmış uluslararası standartlara göre gerçekleştirilmektedir. Çalışmamızda KH içerikli medikamentlerin radyopasite ölçümleri uluslararası standartlara göre gerçekleştirildi.^{16,17}

ISO 6876 yönergelerine göre, analog radyogramların radyopasitesini ölçmek için bir optik dansitometre ünitesi kullanılması tavsiye edilmektedir.^{16,17} Ancak, analog radyogramlar yerine günümüzde bilgisayar destekli teknikler ile dijital radyografik görüntüler elde edilmektedir. Bu da sayısal olarak bilgisayarlı görüntü verilerinin analizini yapmaya olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada medikamentlerin radyopasite ölçümü için

tercih bilgisayar destekli yöntem, geçmiş çalışmalarda da farklı kanal dolgu malzemelerinin radyoopasitesini ölçmek için kullanılmıştır.¹⁸⁻²⁰ Ek olarak, bilgisayar destekli görüntü analizi kolaylık, tekrarlanabilirlik, kısa süre ve çok sayıda veri analizi gibi avantajları nedeniyle medikal ve paramedikal alanla kullanılmaktadır.²¹⁻²³

Genel olarak KH içerikli medikamentler katılaşmayan koloidal yapıdadır ve taşıyıcı sıvı ortam KH'nin fizikokimyasal özelliklerini etkileyebilir.^{24,25} Medikamentlere taşıyıcı dışında yapılan eklentiler de koloidal yapının radyoopasite özellikleri değiştirebilir.¹⁰

KH içerikli medikamentlere ilave edilecek radyoopak maddenin türü ve eklenme oranı hakkında bir fikir birliği ya da standardizasyon bulunmamaktadır. Geleneksel yöntemle hazırlanan KH içeriğine radyoopak özellik kazandırmak için, karıştırılmadan önce KH toz içerisine 1:8 (wt/wt) oranında baryum sülfat eklenmesi önerilmiştir.^{26,27} Bir başka çalışmada ise bu oranın 1:4 (wt/wt) olması gerektiği önerilmiştir.²⁸ Farklı görüşler ise KH tozuna radyoopaklık kazandırmak için iyodoform veya bizmut karbonatın eklenmesi yönündedir.^{29, 30}

TCmx, kullanıma hazır KH içerikli bir medikamenttir ve aköz yapıdadır. Bileşiminde, su ve metilselüloz taşıyıcı içerisinde %52,5 oranında KH içerdiği olduğu bildirilmiştir.²⁴ Medikamentin akıcılık özelliği 27-gauge iğneden geçebilecek şekilde değiştirilmiştir.³¹ Ayrıca, radyoopak özellik kazandırmak için miktarı açıklanmamış baryum sülfat ilavesi bulunmaktadır.²⁴ PCmx, kullanıma hazır ön karışım formunda, PCpw ise toz formunda bir radyoopak medikamenttir.^{32,33} TCmx ile benzeşen şekilde radyoopak eklentinin miktarı PCmx veya PCpw için açıklanmamıştır. PCpw taşıyıcı olarak visköz gliserin kullanılmaktadır.³³ Gliserin genel özellikleri bakımından şeffaf, toksik olmayan, hidrofilik bir taşıyıcıdır ve her oranda su ile karıştırılabilir.²¹ Ayrıca, gliserine bir radyoopak madde de eklenebilir.³⁴

Uluslararası standartlara göre, kök kanal dolgu malzemelerinin en az 3 mm alüminyum radyoopasite eşdeğerine sahip olması gerektiği ifade edilmektedir.^{16,17} Çalışmamızda bu eşdeğeri sağlayan yalnızca bir grup olduğu görülmüştür (TCmx= 4,94±0,31 mm Al). Diğer gruplar ise belirtilen değerlerin altında ortalamalar göstermiştir (PCmx=2,63±0,05 mm Al ve PCpw=2,19±0,11 mm Al). Her medikament için ortalama radyoopasite değerleri bakımından dentin veya çevre dokularına göre daha radyoopak olduğu söylenebilir (Diş minesi=1,84 mm Al, dentin: 1.09 mm Al, alveol kemik <1.00 mm Al).³⁵ Bir çalışmada ise, toz formunda KH içeren bir medikament olan Calcipro'nun radyoopasitesinin 1.98 mm Al değeri gösterdiği ve diğer sertleşmeyen KH içerikli medikamentlerin ise 2.10 ila 3.19 mm Al arasında değişen radyoopasiteye değerlerine ulaştığı rapor edilmiştir.³⁶ Çalışmamızda kontrol grubu olarak toz formunda bir KH içerikli medikament tercih edilmesinin nedeni, Hermann¹ tarafından önerilen ilk KH formu ile

uyumlu olmasından dolayıdır. Kontrol grubu olarak kullanılan medikamentin üretici bilgisine göre radyoopak özellikli olduğu belirtilmektedir.³³ Çalışmamızda da kontrol grubunun radyoopasite miktarı 2,19±0,11 mm Al olarak hesaplanmıştır. Bu değerler üretici bilgisi ve geçmiş çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.^{8,36} Ayrıca, saf KH maddesinin katı halde radyoopasite miktarı 0,19 mm Al olduğu rapor edilmiştir.⁸ PCpw radyoopasite değeri ve geçmiş rapor edilen değerler arasındaki farklılığın nedeni ise, toz içeriğe eklenen katı halde radyoopak eklentilerin homojenizasyonunun aynı olamayacağı ile durumu açıklanabilir. KH kütlesi 74,093 g/mol'dür,³⁷ buna karşın radyoopak ilavesi olarak yaygın kullanımı olan baryum sülfat kütlesi ise 233,39 g/mol'dür.³⁸ Bu iki madde fiziksel karışığında karışımın tabanına yakın örneklerin daha fazla radyoopak, daha yüzeye yakın kısımlarının ise daha az radyoopak olacağı öngörülebilir.

Çalışma gruplarının ortalama radyoopasite değerleri arasındaki farklılıklar, medikamentlerin radyoopak eklenti miktarlarının değişkenliğinden kaynaklandığı öngörülmektedir, ancak üreticiler tarafından bu eklentilerin oransal miktarları açıklanmayabilir. Kullanılan medikamentlerin içerikleri hakkında enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi, dalga boyu dağılımlı x-ışını spektroskopisi, ya da Rietvelt yöntemi gibi analitik teknikler ile bilgi edinilebilir.⁸ Dolayısıyla ortaya çıkan farklılığın nedenleri anlaşılabilir. Ancak, literatürde, kök kanal dolgu malzemelerinin radyoopasite miktarlarını inceleyen benzer çalışmalarda da içerik karakterizasyonu gerçekleştirilmemiştir.¹⁸⁻²⁰ Bu yönüyle çalışmamızda tercih edilen yöntem geçmiş çalışmalarla benzeşmesine rağmen, bu durum çalışmamız için bir limitasyon olarak düşünülmektedir.

Bu *in vitro* çalışma, üç farklı KH içerikli medikamentin yalnızca radyoopasite özelliğini değerlendirmesini temsil etmektedir. Çalışmamızın karşılaştırmalı sonuçları ile doğrudan bir klinik ilişki değerlendirilmesi yapılması güçtür. Diş ve çevre anatomi, süperimpozisyon, radyografik artefaktlar gibi birçok durum, klinik olarak dental malzemelerin radyolojik görünümünü etkileyebilmektedir.

Gelecekte yapılacak içerik analizleri ile bu KH içeren medikamentlerin radyoopasite eklentileri hakkında bilgi edinilebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, radyoopak KH içerikli medikamentlerin radyoopasite değerleri arasında yüksek farklılık ortaya çıkmıştır. Medikamentler 2,19 ila 4,94 mm alüminyum eşdeğerinde radyoopasite göstermiş olmasına rağmen, yalnızca TempCanal uluslararası standart olan 3 mm alüminyum eşdeğerinin üzerinde değerler kaydetmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hermann BW. Calcium hydroxyd als Mittelzurn, Behandeln und Fullen von Wurzelkanalen (Doktora tezi), Wurzburg, Almanya, 1920.
2. Farhad A, Mohammadi Z. Calcium hydroxide: a review. *Int Dent J* 2005; 55: 293-301.
3. Mohammadi Z, Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J* 2011; 44: 697-730.
4. Agrafioti A, Giannakoulas DG, Filippatos CG, Kontakiotis EG. Analysis of clinical studies related to apexification techniques. *Eur J Paediatr Dent* 2017; 18: 273-284.
5. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, Lambrechts P. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J* 2016; 49: 717-23.
6. Manfredi M, Figini L, Gagliani M, Lodi G. Single versus multiple visits for endodontic treatment of permanent teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005296.
7. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossù M, Riccitiello F, Prati C. Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: Biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. *J Appl Biomater Funct Mater* 2015; 13: 43-60.
8. Uslu O, Dikmen G, Orhan EO. Intrinsic physicochemical interactions of calcium hydroxide-based medications. *Microsc Res Tech* 2021; 84: 432-440.
9. Dalavai P, Nasreen F, Srinivasan R, Pramod J, Bhandary S, Penmatsa C. To evaluate and compare the compressive strength of root dentin exposed to calcium hydroxide, mixed with various vehicles for a period of 30 days-An in vitro study. *J Conserv Dent* 2021; 24: 563-567.
10. Athanassiadis B, Abbott PV, Walsh LJ. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Aust Endod J* 2007; 52(1 Suppl): S64-S82.
11. Ardeshtna SM, Qualtrough AJ, Worthington HV. An in vitro comparison of pH changes in root dentine following canal dressing with calcium hydroxide points and a conventional calcium hydroxide paste. *Int Endod J* 2002; 35: 239-244.
12. Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endodontics & dental traumatol* 1985; 1: 170-175.
13. Evans M, Davies JK, Sundqvist G, Figdor D. Mechanisms involved in the resistance of *Enterococcus faecalis* to calcium hydroxide. *Int Endod J* 2002; 35: 221-228.
14. Oliva MR, Erturk SM, Ichikawa T, Rocha T, Ros PR, Silverman SG, Morteale KJ. Gastrointestinal tract wall visualization and distention during abdominal and pelvic multidetector CT with a neutral barium sulphate suspension: comparison with positive barium sulphate suspension and with water. *JBR-BTR* 2012; 95: 237-242.
15. Hsu JC, Nieves LM, Betzer O, Sadan T, Noël PB, Popovtzer R, Cormode DP. Nanoparticle contrast agents for X-ray imaging applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2020: e1642. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/wnan.1642>
16. International Organization for Standardization. ISO 6876:(2012). Dental Root Canal Sealing Materials. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization.
17. American National Standard/American Dental Association specifications No. 57 - December 2006. Endodontic sealing materials files.
18. Petry BL, Bodanezi A, Baldasso FER, Delai D, Larentis NL, Fontanella VRC, Kopper PMP. Radiopacity Evaluation of Gutta-Percha Points in Thinner Samples than the ANSI/ADA Recommendation. *Braz Dent J* 2017; 28: 592-596.
19. Önem E, Baksı BG, Sen BH. Effect of exposure parameters on the radiopacity of root canal sealers. *Oral Science International* 2013; 10: 25-27.
20. Gümrü B, Tarçın B, Türkyayın DE, İriboz E, Öveçoğlu HS. Evaluation of the radiopacity of a MTA-based root-canal filling material using digital radiography. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 2013; 3: 19-25.
21. Trong E, Rozenbaum O, Rouet JL, Bruand A. A simple methodology to segment x-ray tomographic images of a multiphasic building stone. *Image Anal Stereol* 2008; 27: 175-182.
22. Dalen G, Nootenboom P, Vliet L, Voortman L, Esveld E. 3-D imaging, analysis and modelling of porous cereal products using x-ray microtomography. *Image Anal Stereol* 2011; 26: 169-177.
23. Flin F, Brzoska J, Lesaffre B, Coleou C, Lamboley P. Computation of normal vectors of discrete 3d objects: application to natural snow images from X-ray tomography. *Image Anal Stereol* 2011; 20: 187-191.
24. Fava LR, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endod J* 1999; 32: 257-282.
25. Estrela C, Pesce HF. Chemical analysis of the liberation of calcium and hydroxyl ions from calcium hydroxide pastes in connective tissue in the dog--Part I. *Braz Dent J* 1996; 7: 41-46.
26. Webber RT, Schwiebert KA, Cathey GM. A technique for placement of calcium hydroxide in the root canal system. *J Am Dent Assoc* 1981; 103: 417-421.

27. Kleier W, Barr ES. A study of endodontically apexified teeth. *Endod Dent Traumatol* 1991; 7: 112-117.
28. Dumsha TC, Gutmann M. Clinical techniques for the placement of calcium hydroxide. *Compend Contin Educ Dent* 1985; 6: 482-489.
29. Holland R, Maisto AO, Souza V, Maresca BM, Nery W. Accion y velocidad de reabsorcion de distintos materiales de obturacion de conductos radiculares en el tejido conectivo periapical. *Revista de la Asociacion Odontologica Argentina* 1981; 69: 7-17.
30. Rezende JA. Tratamento dos dentes permanentes com rizogênese incompleta e polpa necrosada. Oito anos de observacao clinico-radiografica. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 1982; 36: 436-441.
31. Milosevic A. Calcium hydroxide in restorative dentistry. *J Dent* 1991; 19: 3-13.
32. ProCal R product brochure: <http://www.promida.com.tr/en/product-detail/107/procal-r> Access date 10 January 2021.
33. ProCal product brochure: <http://www.promida.com.tr/en/product-detail/111/procal-radiopaque-calcium-hydroxide> Access date 10 January 2021.
34. Camões IC, Salles MR, Chevitarese O, Gomes GC. Influence on pH of vehicle containing glycerin used with calcium hydroxide. *Dent Traumatol* 2003; 19: 132-138.
35. Yildirim T, Ayar MK, Akdag MS, Yesilyurt C. Radiopacity of bulk fill flowable resin composite materials. *Niger J Clin Pract* 2017; 20: 200-204.
36. Łuczaj-Cepowicz E, Marczuk-Kolada G, Pawińska M, Różycki J, Chorzewska E. Comparison of the radiopacity of selected materials used for vital pulp therapy: An in vitro assessment. *Dent Med Probl* 2019; 56: 285-290.
37. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcium-hydroxide> Access date 8 May 2021.
38. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Barium-sulfate> Access date 8 May 2021.