

Periapikal Kistler ve Kök Kanal Tedavisi ile İlişkileri

Periapical Cysts and Relationships with Root Canal Therapy: Review

Dt. Kezban ÇELİK,^a
Prof.Dr. Sema BELLİ^a

^aEndodonti AD,
Selçuk Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dt. Kezban ÇELİK
Selçuk Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi,
Endodonti AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
dt_kezban_celik@yahoo.com

ÖZET Periapikal veya radiküler kistler, enfekte ve nekrotik pulpal dişler ile ilişkili olan inflamatuvar kistlerdir. Kronik apikal periodontitisin bir sonucu olarak oluşurlar, fakat her apikal lezyon kist oluşumu göstermemektedir. Apikal periodontitis lezyonları arasında bildirilen kist oranı %6-55 arasında değişmekle beraber, yapılan histolojik çalışmalara göre kistlerin gerçek prevalansı %20'den daha da düşüktür. Gelişen teknolojiye rağmen, bu lezyonların tam teşhisi tedaviden önce mümkün olmamakta, sadece histolojik değerlendirmeden sonra kesin teşhis koyulabilmektedir. Ancak histolojik değerlendirme için biyopsi yapılması gerekmektedir ve bu da zaten cerrahi bir uygulamadır. Bu yüzden biyopsinin ardından lezyonun cerrahi olmayan kök kanal tedavisi ile iyileşmesi söz konusu olmamaktadır. Endodontistler arasında büyük kist benzeri periapikal lezyonların ve apikal gerçek kistlerin kök kanal tedavisinden sonra daha az ihtimalle iyileşeceğine dair genel bir inanış söz konusu olmasına rağmen bu konuyla ilgili kesin bir delil mevcut değildir. Büyüklüğüne bakılmaksızın apikal periodontitis ile ilişkili granülom, apse ve kist gibi lezyonların cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin ardından iyileşmemesinin en önemli sebebi kalıcı intraradiküler enfeksiyondur ve bu apikal kistlerin oluşumunun, apikal periodontitis lezyonlarındaki dinlenmekte olan hücrelerin patolojik (inflamatuvar) hiperplazi formasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hiperplazi kendi kendini sınırlayan bir süreçtir ve bu duruma sebep olan uyararı ortadan kaldırırsa geri dönebilir. Bu yüzden, eğer kök kanal enfeksiyonu cerrahi olmayan kök kanal tedavisiyle kontrol altına alınabilirse, bu lezyonların iyileşmesi beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periapikal periodontit; endodonti; kök kanal tedavisi

ABSTRACT Periapical or radicular cysts are inflammatory cysts which are associated with infected necrotic pulp and they occur as a result of chronic apical periodontitis but all of lesions have not cyst formation. Nevertheless, the cyst ratio reported between apical periodontitis lesions changes from 6% to 55%, histological studies showed that real prevalence of cysts is less than 20%. In spite of developing technology, these lesions cannot be diagnosed before treatment and can only be diagnosed after surgical biopsy of the lesions. However, after a surgical biopsy, healing of the lesion with nonsurgical root canal therapy is not in question. Although it is a general belief among endodontists that large cyst-like periapical lesions and apical true cysts are less likely to heal after nonsurgical root canal therapy, there is no certain evidence which supports about this subject. Regardless of size, most important reason of failure after root canal therapy of lesions like granulomas, abscesses and cysts which are associated with apical periodontitis is intraradicular infection and it is thought that formation of apical cysts might be considered as a form of pathologic (inflammatory) hyperplasia of epithelial cell rests in apical periodontitis lesions. Hyperplasia is a self-limiting process and is reversible if the causative stimulus is eliminated. Because of this, if root canal infection is eliminated with nonsurgical root canal therapy, healing of these lesions is expected.

Key Words: Periapical periodontitis; endodontics; root canal therapy

Bir apikal kist, değişik kalınlıklarda keratinize olmayan çok katlı yassı bir epitelle çevrelenmiş, üç boyutlu patolojik bir kavitedir.¹ Apikal kistler iki belirgin kategoriye ayrılmaktadır:^{2,3}

- Cep kisti: Kök kanalı ile kist kavitesi ilişki halinde olan kistlerdir.

- Gerçek kist: Tamamen epitelle çevrelenmiş kavitedir. Kök kanal sistemiyle ilişkili değildir.

Apikal bölgede görülen kistik lezyonların yarısından fazlası apikal gerçek kist, kalanlar ise apikal cep kistidir.^{2,3} Ancak; gelişen teknolojiye rağmen bu lezyonların tam teşhisi tedaviden önce mümkün olmamakta, sadece histolojik değerlendirmeden sonra kesin teşhis koyulabilmektedir.^{4,5} Histolojik değerlendirme için biyopsi yapılması gerekmektedir ve bu da zaten cerrahi bir uygulamadır. Bu yüzden biyopsinin ardından lezyonun cerrahi olmayan kök kanal tedavisi ile iyileşmesi söz konusu olmamaktadır. Klinik olarak doğru teşhis koyabilmek için çeşitli araştırmalar yapılmış ve sonuç olarak cerrahiden önce periapikal radyografiler, lezyonun kontrastı, papanicolou yayma, ultrason, ultrason “real-time” görüntüleme ve albumin testleri yardımıyla teşhis koyulabileceği söylenmiştir.⁶⁻¹¹ Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve “cone-beam” BT kullanılarak ve lezyonlar arasındaki dansite farkından yararlanılarak daha çok preoperatif kesin tanı koyulabilmektedir.⁸ Bunlara ek olarak; eğer bir periradiküler lezyon şu özelliklere sahip ise başlangıç klinik teşhisi kist olarak koyulabilmektedir:¹²

- a. Periradiküler lezyon bir veya daha çok nekrotik pulpal diş kapsıyorsa,
- b. Lezyonun genişliği 200 mm²’den büyükse,
- c. Aspirasyon veya direnaja sırasında saman renginde sıvı geliyorsa,
- d. Bu sıvı, kolesterol kristalleri içeriyorsa.

İNFLAMATUAR APİKAL KİSTLERİN PATOLOJİSİ

Periapikal veya radiküler kistler enfekte ve nekrotik pulpal dişler ile ilişkili olan inflamatuvar kist-

lerdir. Tüm apikal periodontitis lezyonlarının yaklaşık %52’si proliferatif olmuş epitelyum içerir ve bu kistler çoğunlukla Malassez epitel artıklarından gelişirler.^{1,3} Apikal periodontitiste, inflamatuvar apikal kistlerin bazal hücreleri, proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar mediatörler ve doğuştan veya sonradan adapte olan immün hücrelerin salgıladığı büyüme faktörleri gibi eksternal sinyaller olmadan uyarılmazlar, yani kendi kendine proliferasyon kapasitesine sahip değildirler.¹ İnflamatuvar apikal kistlerin oluşumunu açıklamaya yönelik birtakım görüşler mevcut olmakla birlikte, günümüzde apikal kistlerin oluşumunun, apikal periodontitis lezyonlarındaki dinlenmekte olan hücrelerin patolojik (inflamatuvar) hiperplazi formasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmekte idi.^{1,13-16}

Hiperplazi kendi kendini sınırlayan bir süreçtir ve bu duruma sebep olan uyaran ortadan kaldırılırsa geri dönebilir ve apikal cep kisti ve gerçek kistlerin biyolojik davranışlarının farklı olduğuna dair bir bulgu yoktur.¹ Ricucci ve ark., apikal gerçek kistlerin, cep kistlerinden ayrı bir hastalık olarak düşünülmemesi gerektiğini, her iki grup kistin de benzer şekilde kök kanal enfeksiyonundan kaynaklanan apikal periodontitis lezyonlarında dinlenme halindeki epitelyal hücrelerin proliferasyonundan oluştuğunu göstermişlerdir.¹⁷

KONVANSİYONEL KÖK KANAL TEDAVİSİNDEN SONRA BÜYÜK KİST BENZERİ LEZYONLARIN GERİLEMESİ

Apikal periodontitis lezyonlarına benzer şekilde, büyük kist benzeri lezyonlar da inflamatuvar originlidir.¹ Daha önce apikal kistlerin büyüme sebebinin kist kavitesi içindeki basınç artışı olduğu düşünülmüş, ancak daha sonra bir apikal kistin genişlemesinin, apikal periodontitis lezyonlarındaki konjenital ya da sonradan aktive olmuş immün hücreler ve fibroblastlardan salınan interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekrozis faktör (TNF), prostaglandin ve bunların yanında matriks metalloproteinaz (MMP) gibi kemik rezorbe edici mediatörlerin aktivitesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.^{18,19} Ayrıca Malassez epitel hücrelerinin de kemik rezorbe edici faktörler salgıladığı gösterilmiştir.²⁰

Periapikal inflamasyon azaldığında, inflamatuar mediatörlerde, proinflamatuvar sitokinlerde ve konjenital ve sonradan aktive olmuş immün hücrelerle ilişkili büyüme faktörlerinde bir düşüş meydana gelir. Sonuç olarak, aynı zamanda inflamatuar sitokinler tarafından üretilen MMP'ler, aktive olmuş fibroblastlar ve epitelyal hücreler de azalır.¹⁹ Bu arada kemik rezorbe edici sitokinler, IL-1, TNF, IL-6'daki azalma sebebiyle osteoklastik aktivite azalır ve kemik rezorbsiyonundan sonra stroma hücreleri, osteoblastlar, plateletler ve kemik matrisi tarafından salınan kemik morfogenetik proteinler, insülin benzeri büyüme faktörleri, platelet kaynaklı büyüme faktörü ile osteoblastik aktivite artar.²¹⁻²³ Bu biyolojik olaylardaki değişimler sebebiyle bir kist epitelinin inflamatuar hiperplazisi ve periapikal kemik rezorbsiyonu baskılanmaktadır. Periapikal lezyon küçülmeye devam ettikçe, kisti çevreleyen epitelin hücreleri büyüme faktörleri/sitokinlerden mahrum kalmakta ve apoptozis ile ölüm gerçekleşmektedir.^{1,24,25}

KONVANSİYONEL KÖK KANAL TEDAVİSİNDEN SONRA İNFLAMATUAR APİKAL GERÇEK KİSTLERİN GERİLEMESİ

Apikal gerçek bir kistin, kök kanal enfeksiyonu varlığından bağımsız olarak kendini idame ettirmekte olduğu bildirilmiştir.^{1,26} Kök kanalı içindeki bakterilerin, toksinlerin ve metabolik yan ürünlerinin apikal gerçek kisti etkileyebilme kabiliyeti bulunmamaktadır. Bu yüzden, apikal gerçek kistlerin cerrahi olmayan kök kanal tedavisiyle iyileşme ihtimalinin daha az olduğu ve cerrahi müdahale gerektirdiği düşünülmektedir.^{15,26} Ancak, kist epitelinde ve/veya apikal gerçek kistlerin fibröz bağ dokusu kapsülünde her zaman inflamatuar hücre infiltrasyonu mevcuttur.^{3,17,27}

Nair ve ark., apikal kistlere benzer kistlerin bakteriyel enfeksiyon ile indüklenen apse lezyonlarından oluştuğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Apikal kistler (gerçek veya cep) de dâhil olmak üzere enfeksiyondan kaynaklanan herhangi bir hastalık, sebep olan iritanların, tümör oluşumuna sebep olan ajanlar olmadığı sürece, ortamdaki uzaklaştırılması ve/veya yok edilmesi ile iyileşebilmektedir.

Endodontik orijinli bakterilerin ise apikal gerçek kistlerin kendi kendini idame ettiren neoplastik lezyonlar haline gelmesini indükleyebilme kapasitesine sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Şimdiye kadar hiçbir çalışmada virüslerin, apikal periodontitis lezyonlarından izole edilmeleri ve bazı kanser türlerine sebep olabilmelerinin dışında, apikal gerçek kistler ile arasında bir ilişki gösterilememiştir.²⁸⁻³¹

Eğer inflamatuar apikal cep kistlerinin hiperplastik epitelyal hücreleri cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin ardından apoptozis mekanizmasıyla gerileyebiliyorsa, o zaman inflamatuar apikal gerçek kistlerin de, hiperplastik epitelyal hücrelerinin de, cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin ardından aynı mekanizmayla gerileyebilme kapasitesine sahip olmaları gerekmektedir.¹

KONVANSİYONEL KÖK KANAL TEDAVİSİNDEN SONRA İNFLAMATUAR APİKAL KİSTLERİN KALICILIĞI

Apikal periodontitis ile ilişkili granülom, apse ve kist gibi lezyonların cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin ardından iyileşmesindeki en önemli başarısızlık sebepleri kalıcı intraradiküler ve/veya ekstraradiküler enfeksiyondur.³²⁻⁴⁰ Endodontik başarısızlığa katkıda bulunan faktörler arasında; kök kanalında patoloji oluşturabilecek seviyede mikroorganizma varlığı, artık nekrotik pulpa dokusu, kırık aletler, taşkın kök kanal dolgusu, mekanik perforasyonlar, kök kırıkları, periradiküler lezyon varlığı ve periodontal hastalıklar da gösterilmiştir.^{1,41-48} Ayrıca; radyografik olarak taşkın doldurulmuş dişlerin, kısa veya yetersiz doldurulmuş dişlere göre prognozunun daha kötü olduğu tutarlı bir şekilde bildirilmiştir.^{1,41-43,45,46,48}

Bununla birlikte, işlemsel hatalara bağlı olarak, kanal içi endodontik enfeksiyonun önlenememesi ve kontrol edilememesi sebebiyle birçok kök kanal tedavisi başarısız olmaktadır.¹ Siqueira ve Roças, kök kanallarının doldurulması aşamasında kök kanalında bakteri varlığının tedavinin başarısını önemli ölçüde etkilediğini belirtmişlerdir.³⁴ Ayrıca, doldurulmadan bırakılan lateral kanalların da tedavi sonrası başarısızlık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^{49,50} Periapikal iyileşme aynı zamanda

genel doku rezistansı görülen ve iyileşme potansiyelini düşüren bazı sistemik durumlardan da negatif yönde etkilenmektedir. Ancak, endodontik tedavinin uzun dönem başarısını etkileyen en önemli faktör kök kanal sistemindeki kalıcı enfeksiyondur.³²

Bunlardan başka, özellikle inflamatuvar gerçek kistlerde, kolesterol kristalleri de, apikal periodontitis lezyonlarının cerrahi olmayan kök kanal tedavisinden sonra iyileşmesini önleyen potansiyel sebep olarak gösterilmektedir. Çünkü kolesterol kristalleri makrofajlar tarafından yutulamaz ve sindirilemez.^{15,51} Başarısız kök kanal tedavilerindeki kolesterol kristali birikiminin endodontide klinik önemi olduğu bildirilmektedir.^{15,26,52-54} Buna karşın, makrofajlar serbest asetillenmiş kötü kolesterolleri [low density lipoprotein (LDL)] fagositoz benzeri bir mekanizmayla özümseme ve endositoz aracılı LDL reseptörleri ile LDL'yi oksidize edebilme yeteneğine sahiptirler ve aynı zamanda kolesterol kristallerini yok etmek için bakteriler de bulunmaktadır.⁵⁵⁻⁵⁹

Ayrıca, endodontik tedavi sırasında veya sonrasında periapikal dokulara kaçan yabancı cisimler, apikal periodontitis lezyonlarının kök kanal tedavisi sonrasında kalıcı olmasına sebep olabilmektedir. Kök kanal tedavisi sırasında kullanılan materyaller ve bazı yiyecek parçaları periapikal bölgeye ulaşabilmekte, burada yabancı cisim reaksiyonu ile radyolüsent alanlar oluşturabilmekte ve "birefringent" olarak isimlendirilen inklüzyon cisimcikleri ile birlikte çok fazla sayıda çok çekirdekli dev hücrenin varlığıyla karakterize lezyon, yıllarca kalabilmektedir.^{48,60,61}

KİSTİK APİKAL PERİODONTİTİS LEZYONLARINDA YARA İYİLEŞMESİ

Periradiküler lezyonların tamiri primer olarak:

- Endojen ve ekzojen iritanların uzaklaştırılmasından sorumlu iltihabi hücre infiltrasyonu,
- Fibroblast proliferasyonu,
- Takiben kollajen apozisyonu,
- Kemik oluşumu,
- Eğer kök rezorpsiyonu varsa, sement apozisyonu ile karakterizedir.

Periapikal yara iyileşmesi boyunca, komşu kök yüzeylerinin periodontal ligamentinden arta kalan hücreler, inflamasyon tarafından hasara uğramış yüzey sementinin veya periodontal ligamentin kök yüzeyini kaplamak üzere proliferolurlar. Periapikal bölgede belirli oranda doku kaybı varsa ve eksüda ile nekrotik artıkların uzaklaştırılması gerekiyorsa iyileşme daha yavaş olmaktadır. Periapikal bölgede doku kaybının boyutundan bağımsız olarak, başlangıçta granülasyon dokusu denilen, mikroskopik olarak fibroblastlar ve iltihabi hücreler içeren damardan zengin bir bağ dokusu oluşur. İlk 48 saat içinde ölü dokuyu ortadan kaldırmak için makrofajlar birikir. Ayrıca, bölgede nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de bulunmaktadır. Granülasyon dokusu yara etrafındaki hasar görmemiş kan damarlarından kaynaklanan kapiller sızıntı ile beslenip olgunlaştıkça, iltihabi hücreler sayıca azalır. Fibroblastların proliferasyonu ve takiben kollajen apozisyonu ile granülasyon dokusu fibroza doğru gelişim gösterir. Bu değişimlerin yönü periferden merkeze doğrudur. Bunun sonucu olarak, lezyon periosteumu içeriyorsa, yani kortikal tabaka hasar görmüşse iyileşme "periosteal"; lezyon periosteumu içermiyorsa iyileşme cevabı primer olarak "endosteal" olacaktır.⁶² Bununla birlikte, büyük bir apikal periodontitis lezyonu ile bukkal ve lingual/palatal kortikal kemik plakalarından her ikisi de yıkıma uğradığı zaman, periostun yaygın hasarı sebebiyle lezyonun fibröz skar dokusu ile iyileşeceği öne sürülmüştür.⁶³ Son olarak, sement veya dentin periapikal iltihaplanma nedeni ile rezorbe olmuşsa, tamir ve remodelasyon sekonder sement ile oluşur. En son normal şekil ve yapısını kazanan doku ise periodontal ligamenttir, tamir işleminin tamamlanması için altı ay genellikle yeterlidir.

Periapikal iyileşme şekillerini inceleyen çalışmalarda, çoğu lezyonun tedaviden sonraki dört-beş yıl içinde tamamen iyileştiği gösterilmektedir.⁴¹ Bazı olguların iyileşmesi 10 yıl kadar sürebilmektedir.⁴³ Kök kanal tedavisi sırasında oluşan kimyasal ve/veya mekanik irritasyondan kaynaklanan periapikal yıkımın çoğunlukla üç-dört yıllık süre içerisinde normal koşullara dönmesi sebebiyle, kök

kanal tedavisi sonrası gözlem süresinin en az dört yıl olması gerektiği önerilmektedir. Dört yıldan önce stabil periapikal koşullar sağlanmadığı için, kök kanal tedavisi sonrası başarısızlıkların ilk iki yıl içinde olduğu belirtilmektedir ve iki yıl süresince lezyon boyutunda küçülme olmazsa tedavinin başarısız olduğu düşünülmelidir.

Sonuç olarak; klinik çalışmalarda apikal periodontitisi dişlerin kök kanal tedavisi ile yüksek

oranda iyileştiğinin gösterilmesi ile büyük kist ve kist benzeri apikal periodontitis lezyonlarının da, cerrahi olmayan kök kanal tedavisi sonrasında periapikal inflamasyonun azalması sonucunda gerileyip tamamen iyileşebildiği düşünülmektedir.^{5,6,64-76} Benzer şekilde; Sjögren ve ark. ile Çalışkan ve Şen periapikal lezyonlu dişlerde konvansiyonel kök kanal tedavisi ile iyileşme oranının %85'ten yüksek olduğunu bildirmişlerdir.^{67,76}

KAYNAKLAR

- Lin LM, Ricucci D, Lin J, Rosenberg PA. Non-surgical root canal therapy of large cyst-like inflammatory periapical lesions and inflammatory apical cysts. *J Endod* 2009;35(5):607-15.
- Simon JH. Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. *J Endod* 1980;6(11):845-8.
- Ramachandran Nair PN, Pajarola G, Schroeder HE. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81(1):93-102.
- Natkin E, Oswald RJ, Carnes LI. The relationship of lesion size to diagnosis, incidence and treatment of periapical cysts and granulomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57(1):82-94.
- Çalışkan MK. Prognosis of large cyst-like periapical lesions following nonsurgical root canal therapy: a clinical review. *Int Endod J* 2004;37(6):408-16.
- Saatchi M. Healing of a large periapical lesion: a non-surgical endodontic treatment approach. *Aust Endod J* 2007;33(3):136-40.
- Cunningham CJ, Penick EC. Use of a roentgenographic contrast medium in the differential diagnosis of periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;26(1):96-102.
- Simon JH, Enciso R, Malfaz JM, Roges R, Bailey-Perry M, Patel A. Differential diagnosis of large periapical lesions using cone-beam computed tomography measurements and biopsy. *J Endod* 2006;32(9):833-7.
- Gundappa M, Ng SY, Whaites EJ. Comparison of ultrasound, digital and conventional radiography in differentiating periapical lesions. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35(5):326-33.
- Cotti F, Campisi G, Ambu R, Dettori C. Ultrasound real-time imaging in the differential diagnosis of periapical lesions. *Int Endod J* 2003;36(8):556-63.
- Morse DR, Patnik JW, Schacterle GR. Electrophoretic differentiation of radicular cysts and granulomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973;35(2):249-64.
- Ozan U, Er K. Endodontic treatment of a large cyst-like periradicular lesion using a combination of antibiotic drugs: a case report. *J Endod* 2005;31(12):898-900.
- Ten Cate AR. The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of the dental cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;34(6):56-64.
- Oehlers FA. Periapical lesions and residual dental cysts. *Br Oral Maxillofac Surg* 1970;8(2):103-13.
- Nair PN. New perspectives on radicular cysts: do they heal? *Int Endod J* 1998;31(3):155-60.
- Nair PN, Sundqvist G, Sjögren U. Experimental evidence supports the abscess theory of development of radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(2):294-303.
- Ricucci D, Pascon EA, Pitt Ford TR, Langeland K. Epithelium and bacteria in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(2):239-49.
- Toller PA. The osmolality of fluids from cysts of the jaws. *Br Dent J* 1970;129(6):275-8.
- Teronen O, Salo T, Laitinen J, Törnwall J, Yli-paavalniemi P, Konttinen YT, et al. Characterization of interstitial collagenases in jaw cyst wall. *Eur J Oral Sci* 1995;103(3):141-7.
- Birek C, Heersche JN, Jez D, Brunette DM. Secretion of a bone resorbing factor by epithelial cells cultured from porcine rests of Malassez. *J Periodontol Res* 1983;18(1):75-81.
- Linkhart TA, Mohan S, Baykink DJ. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone* 1996;19(1 Suppl):1S-12S.
- Dimitriou R, Tsiroidis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury* 2005;36(12):1392-404.
- Ai-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res* 2008;87(2):107-18.
- Raff MC. Social control on cell survival and cell death. *Nature* 1992;356(6368):397-400.
- Collins MK, Perkins GR, Rodriguez-Tarduchy G, Nieto MA, López-Rivas A. Growth factors as survival factors: regulation of apoptosis. *Bioessays* 1994;16(2):133-8.
- Nair PNR, Sjögren U, Schumacher E, Sundqvist G. Radicular cyst affecting a root-filled human tooth: a long-term post-treatment follow-up. *Int Endod J* 1993;26(4):225-33.
- Langeland K, Block RM, Grossman L. A histopathological, and histobacteriological study of 35 periapical endodontic surgical specimens. *J Endod* 1977;3(1):8-33.
- Sabeti M, Simon JH, Slots J. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus are associated with symptomatic periapical pathosis. *Oral Microbiol Immunol* 2003;18(5):327-8.
- Sabeti M, Slots J. Herpesviral-bacterial coinfection in periapical pathosis. *J Endod* 2004;30(2):69-72.
- Slots J, Sabeti M, Simon JH. Herpes virus in periapical pathosis: an etiopathologic relationship? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(3):327-31.
- Slots J, Nowzari H, Sabeti M. Cytomegalovirus infection in symptomatic periapical pathosis. *Int Endod J* 2004;37(8):519-24.
- Takehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effect of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965;20:340-9.
- Siqueira JF Jr, Rôças IN. Polymerase chain reaction-based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(1):85-94.

34. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. *J Endod* 2008; 34(11):1291-301.
35. Rôças IN, Siqueira JF Jr, Aboim MC, Rosado AS. Denaturing gradient gel electrophoresis analysis of bacterial communities associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(6):741-9.
36. Vianna ME, Horz HP, Conrads G, Zaia AA, Souza-Filho FJ, Gomes BP. Effect of root canal procedures on endotoxins and endodontic pathogens. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22(6):411-8.
37. Chávez de Paz L, Svensäter G, Dahlén G, Bergenholtz G. Streptococci from root canals in teeth with apical periodontitis receiving endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2):232-41.
38. Chu FC, Leung WK, Tsang PC, Chow TW, Samaranayake LP. Identification of cultivable microorganisms from root canals with apical periodontitis following two-visit endodontic treatment with antibiotics/steroid or calcium hydroxide dressings. *J Endod* 2006;32(1):17-23.
39. Gomes BP, Pinheiro ET, Jacinto RC, Zaia AA, Ferraz CC, Souza-Filho FJ. Microbial analysis of canals of root-filled teeth with periapical lesions using polymerase chain reaction. *J Endod* 2008;34(5):537-40.
40. Möller AJ, Fabricius L, Dahlén G, Ohman AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand J Dent Res* 1981; 89(6):475-84.
41. Strindberg L. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors. *Acta Odontol Scand* 1956;14(21):1-175.
42. Engström B, Lundberg M. The correlation between positive culture and the prognosis of root canal therapy after pulpectomy. *Odontologisk Revy* 1965;16(3):193-203.
43. Seltzer S, Bender IB, Smith J, Freedman I, Nazimov H. Endodontic failures--an analysis based on clinical, roentgenographic, and histologic findings. I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967;23(4):500-16.
44. Walton RE, Michelich RJ, Smith GN. The histopathogenesis of vertical root fractures. *J Endod* 1984;10(2):48-56.
45. Lin LM, Skribner JE, Gaengler P. Factors associated with endodontic treatment failures. *J Endod* 1992;18(12):625-7.
46. Nair PNR, Sjögren U, Figdor D, Sundqvist G. Persistent periapical radiolucencies of root-filled human teeth, failed endodontic treatments, and periapical scars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(5):617-27.
47. Siqueira JF Jr. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J* 2001;34(1):1-10.
48. Nair PN. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J* 2006;39(4):249-81.
49. Rud J, Andreasen JO. A study of failures after endodontic surgery by radiographic, histologic and stereomicroscopic methods. *Int J Oral Surg* 1972;1(6):311-28.
50. Ricucci D, Siqueira JF Jr. Fate of the tissue in lateral canals and apical ramifications in response to pathologic conditions and treatment procedures. *J Endod* 2010;36(1):1-15.
51. Nair PN. Cholesterol as an aetiological agent in endodontic failures: a review. *Aust Endod J* 1999;25(1):19-26.
52. Bhaskar SN. Periapical lesions. types, incidence and clinical feature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;21(5):657-71.
53. Browne RM. The origin of cholesterol in odontogenic cysts in man. *Arch Oral Biol* 1971; 16(1):107-13.
54. Trott JR, Chebib F, Galindo Y. Factors related to cholesterol formation in cysts and granulomas. *J Can Dent Assoc* 1973;39(8):550-5.
55. Klinkner AM, Waites CR, Kerns WD, Bugelski PJ. Evidence of foam cell and cholesterol crystal formation in macrophages incubated with oxidized LDL by fluorescence and electron microscopy. *J Histochem Cytochem* 1995;43(10):1071-8.
56. Kruth HS, Skarlatos SI, Lilly K, Chang J, Ifrim I. Sequestration of acetylated LDL and cholesterol crystals by human monocyte-derived macrophages. *J Cell Biol* 1995;129(1):133-45.
57. Jones NL, Willingham MC. Modified LDLs are internalized by macrophages in part via macropinocytosis. *Anat Rec* 1999;255(1):57-68.
58. Vainio S, Ikonen E. Macrophages cholesterol transport: a critical player in foam cell formation. *Ann Med* 2003;35(3):146-55.
59. Druilhet RE, Traxler RW, Sobek JM. Bacterial utilization of cholesterol. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1968;34(3):315-25.
60. Nair PN, Sjögren U, Krey G, Sundqvist G. Therapy resistant foreign-body giant cell granuloma at the periapex of a root-filled human tooth. *J Endod* 1990;16(12):589-95.
61. Simon JH, Chimenti RA, Mintz GA. Clinical significance of the pulse granuloma. *J Endod* 1982;8(3):116-9.
62. Boyne PH, Shabahang S. The effects of osseous implant materials on regeneration of alveolar cortex. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21(4):333-43.
63. Andreasen JO, Rud J. Modes of healing histologically after endodontic surgery in 70 cases. *Int J Oral Surg* 1972;1(3):148-60.
64. Bhaskar SN. Nonsurgical resolution of radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;34(3):458-68.
65. Morse DR, Wolfson E, Schacterlie GR. Nonsurgical repair of electrophoretically diagnosed radicular cysts. *J Endod* 1975;1(15): 158-63.
66. Neaverth EJ, Burg HA. Decompression of large periapical cystic lesions. *J Endod* 1982; 8(4):175-82.
67. Sjogren U, Hagglund B, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod* 1990;16(10):498-504.
68. Rees JS. Conservative management of a large maxillary cyst. *Int Endod J* 1997;30(1):64-7.
69. Weiger R, Rosendahl R, Löst C. Influence of calcium hydroxide intracanal dressings on the prognosis of teeth with endodontically induced periapical lesions. *Int Endod J* 2000;33(3):219-26.
70. Leonardo MR, Silveria FF, Silva LA, Tanomaru Filho M, Utrilla LS. Calcium hydroxide root canal dressing. Histopathological evaluation of periapical repair at different time periods. *Braz Dent J* 2002;13(1):17-22.
71. Oztan MD. Endodontic treatment of teeth associated with a large periapical lesion. *Int Endod J* 2002;35(1):73-8.
72. Marquis VL, Dao T, FarzanehM, Abitbol S, Friedman S. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study-phase III: initial treatment. *J Endod* 2006;32(4):299-306.
73. Sakkas N, Schoen R, Schulze D, Otten JE, Schmelzeisen R. Obturator after marsupialization of a recurrence of a radicular cyst of mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(1):e16-8.
74. Kusgoz A, Yildirim T, Er K, Arslan I. Retreatment of a resected tooth associated with a large periradicular lesion by using a triple antibiotic paste and mineral trioxide aggregate: a case report with a thirty-month follow-up. *J Endod* 2009;35(11):1603-6.
75. Metzger Z, Huber R, Slavescu D, Dragomirescu D, Tobis I, Beter H. Healing kinetics of periapical lesions enhanced by the apex procedure: a clinical trial. *J Endod* 2009;35(2): 153-9.
76. Caliskan MK, Sen BH. Endodontic treatment of teeth with apical periodontitis using calcium hydroxide: a long-term study. *Endod Dent Traumatol* 1996;12(5):215-21.