



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Марија М. Николић

**УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ МАТЕРИЈАЛА
ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА
КОРЕНА ЗУБА НА ЗАРАСТАЊЕ
КОШТАНИХ ДЕФЕКТА -
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА СТУДИЈА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Marija M. Nikolić

**THE INFLUENCE OF VARIOUS
ROOT CANAL SEALING MATERIALS
ON BONE DEFECT HEALING -
AN EXPERIMENTAL STUDY**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Доц. др Александар Митић
лекар специјалиста Болести зуба и ендодонције
Универзитет у Нишу, Медицински факултет.

Наслов: Утицај различитих материјала за дефинитивно пуњење канала
корена зуба на зарастање коштаних дефеката- експериментална
студија

Резиме: Циљ ове студије је био да се испита утицај различитих материјала за дефинитивно затварање каналног система на зарастање вештачки створених коштаних дефеката у мандибули *Wistar* пацова. У овој експерименталној студији, је испитивано шест материјала за оптурацију каналног система *Apexit*, *Endomethasone N*, *AH Plus*, *Roeko Seal*, *Fuji IX* и Јодоформ цемент, у четири временска периода (15, 30, 60 и 90 дана). Експериментални дефекти су пуњени испитиваним материјалима док су код контролне групе остављени да спонтано зарастају. После истека експерименталних периода, животиње су жртвоване а припремљени препарати анализирани помоћу светлосног микроскопа. Ни један од испитиваних материјала није довео до трајног и тешког нарушавања морфо-функционалних односа у коштаном ткиву. Сличан ток зацељивања коштаног дефекта као код контролне групе показали су дефекти који су били пуњени материјалима- *Apexit*, *AH Plus*, *Roeko Seal*, и *Fuji IX*, с тим што су *Roeko Seal*, и *Fuji IX* остали нересорбовани до задњег опсервационог периода а *AH Plus* до 60. дана. Успорен темпо зарастања у односу на контролну групу показали су *Endomethasone N* и Јодоформ цемент код којих је процес зацељења био праћен израженијом реакцијом запаљења која је била присутна и у дужим опсервационим периодима. До краја последњег експерименталног периода (90 дана) сви испитивани материјали су омогућили затварање препарисаног коштаног дефекта.

Научна област: Стоматолошке науке
Научна дисциплина: Болести зуба и ендодонција

Кључне речи: зарастање, кост, силери, оптурација

УДК: 616.314.163-089.818.1:615.242.076

CERIF класификација: В 730 одонтологија, стоматологија

Тип лиценце
Креативне заједнице: CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Assistant professor Aleksandar Mitić, PH.D, Faculty of Medicine. University of Niš
Title:	The influence of various root canal sealing materials on bone defect healing – an experimental study
Abstract:	<p>The aim of this study was to examine the influence of various materials used for the sealing of root canal system on healing of artificially prepared bone defects in the mandible of Wistar rats. In this experimental study, the following six materials for root canal obturation were examined within different time frames (15, 30, 60 and 90 days): <i>Apexit</i>, <i>Endomethasone N</i>, <i>AH Plus</i>, <i>Roeko Seal</i>, <i>Fuji IX</i> and <i>Jodoform cement</i>. The defects were filled with the previously mentioned materials in the experimental group while they were left to heal spontaneously in the control group. At the end of each time frame the animals were sacrificed and the preparations were analyzed by light microscopy. None of the examined materials caused any permanent or serious damage to the morphofunctional characteristics of bone tissue. Similar process of bone defect healing to that of the control group was observed in the defects filled with the materials <i>Apexit</i>, <i>AH Plus</i>, <i>Roeko Seal</i>, and <i>Fuji IX</i>, with the exception of <i>Roeko Seal</i> and <i>Fuji IX</i> which were not absorbed until the last observation period and <i>AH Plus</i> which was not absorbed until the sixtieth day. Slower healing process was observed in the group where <i>Endomethasone N</i> and <i>Jodoform cement</i> were used in comparison with the control group, here the healing process was followed by an inflammatory reaction which was present during longer observation periods as well. By the end of the last observation period (90 days) all the examined materials led to the healing of the treated bone defects.</p>
Scientific Field:	Dental science
Scientific Discipline:	Operative dentistry and endodontics
Key Words:	healing, bone, sealers, obturation
UDC:	616.314.163-089.818.1:615.242.076
CERIF Classification:	B 730 odontology, dentistry
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	2
2.1. ОСНОВНИ КОНЦЕПТ ЕНДОДОНТСКЕ ТЕРАПИЈЕ	2
2.2. АНАТОМО-МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ АПЕКСНОГ ДЕЛА ПАРОДОНЦИЈУМА	3
2.2.1. АПЕКСНИ ДЕО КОРЕНСКОГ КАНАЛА.....	3
2.2.2. ЦЕМЕНТ.....	3
2.2.3. ПЕРИОДОНТАЛНИ ЛИГАМЕНТ	4
2.2.4. АЛВЕОЛАРНА КОСТ	4
2.3. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА	5
2.3.1. ПОЖЕЉНЕ ОСОБИНЕ МАТЕРИЈАЛА ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА	5
2.3.2. КЛАСИФИКАЦИЈА МАТЕРИЈАЛА ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА	8
2.3.2.1. Материјали за оптурацију на бази калцијум хидроксида.....	9
2.3.2.2. Материјали за оптурацију на бази цинк оксида и еугенола.....	11
2.3.2.3. Материјали за оптурацију на бази пластичних смола	14
2.3.2.4. Материјали за оптурацију на бази силикона	16
2.3.2.5. Материјали за оптурацију на бази гласјономер цемената.....	17
2.4. ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА.....	19
2.4.1. Циљеви оптурације КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА.....	19
2.4.2. ПОТЕНЦИЈАЛНИ УЗРОЦИ НЕУСПЕХА ВЕЗАНИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА	20
2.4.2.1. Апексно заптивање	20
2.4.2.2. Коронарно заптивање	20
2.4.2.3. Латерално заптивање	21
2.4.2.4. Ниво каналног пуњења.....	21
2.5. РЕПАРАЦИЈА НАКОН ЕНДОДОНТСКЕ ТЕРАПИЈЕ	22
2.6. КОШТАНО ЗАРАСТАЊЕ	23
3. ХИПОТЕЗЕ.....	26
4. ЦИЉЕВИ РАДА	27

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	28
5.1. УЗОРАК ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ ЖИВОТИЊА	28
5.2. ТЕСТИРАНИ МАТЕРИЈАЛИ.....	29
5.3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПОСТУПАК.....	29
5.4. МЕТОДЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА.....	31
6. РЕЗУЛТАТИ	32
6.1. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ КАЛЦИЈУМ ХИДРОКСИДА (<i>APEXIT</i>).....	32
6.2. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ЦИНК ОКСИДА СА ЕУГЕНОЛОМ (<i>ENDOMETHASONE N</i>).....	40
6.3. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ЦИНК ОКСИДА (ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ)	49
6.4. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ПЛАСТИЧНИХ СМОЛА (<i>AH PLUS</i>).....	59
6.5. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ СИЛИКОНА (<i>ROEKO SEAL</i>).....	68
6.6. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ГЛАСЈОНОМЕР ЦЕМЕНТА (<i>FUJI IX</i>)	76
6.7. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ - КОНТРОЛНА ГРУПА.....	84
6.8. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА РАЗЛИКА У ВРЕДНОСТИМА ПРАЂЕНИХ ХИСТОМОРФОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗМЕЂУ ГРУПА	91
7. ДИСКУСИЈА	99
8. ЗАКЉУЧЦИ.....	132
ЛИТЕРАТУРА	134
БИОГРАФИЈА (CURRICULUM VITAE).....	145

1. УВОД

Последњих година, сведоци смо развоја науке и технологије са тежњом да се креирају што адекватнији материјали који би могли заменити изгубљена ткива у бројним гранама медицине и стоматологији.

Успех ендодонтског третмана зависи од уклањања каналног садржаја, елиминације инфекције, и на крају, херметичког затварања каналног система материјалом одговарајуће компатибилности, како би се избегла могућа иритација заостале пулпе и ткива периапексног региона. Овај концепт не застарева, али се стално унапређује новим техникама, методама, материјалима и инструментима (1).

Одабрани материјал за оптурацију може имати велики утицај на исход зарастања преко хемијских карактеристика (електрохемијска реакција, садржај јаких дезинфекционих и цитотоксичних компонената), физичких особина (растворљивост, тврдоћа и др) као и својих биолошких особености (биокомпатибилност, стимулација зарастања и сл.).

Када се испитују нови материјали, прво би требало спровести иницијалне тестове (цитотоксичност, мутагеност и системска токсичност када се конзумирају орално), затим прелиминарне тестове (субкутана, мускуларна и интраосеална имплантација и тест сензибилизације/иритације) и потом тестове претклиничке примене на животињама. Тек након свих ових тестова, треба спроводити клиничка испитивања (2).

Субкутана имплантација је једноставнија и најшире употребљавана (3), али интраосеална имплантација може да имитира клиничку ситуацију блиског контакта ендодонтског материјала и кости. Тест имплантације је неспецифичан *in vivo* тест одговора ткива на материјале који подразумева патохистолошку анализу после имплантације тестираних материјала у различита животињска ткива.

Познавање утицаја које материјали за дефинитивно пуњење канала корена зуба имају на околна ткива, сходно њиховим физичко-хемијским особинама, може бити врло корисна смерница при избору у клиничкој пракси.

2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

2.1. ОСНОВНИ КОНЦЕПТ ЕНДОДОНТСКЕ ТЕРАПИЈЕ

Зубна пулпа је специјализовано везивно ткиво које се налази у специфичном окружењу, у својеврсном „оклопу“ од дентина. Због тога, када дође до њеног запаљења, најчешће није могуће да пулпа, попут других сличних ткива, сама или уз помоћ медикамената зацели (4).

Савремена ендодонција враћа зуб у функционално стање и тиме елиминише екстракцију, односно, евентуалне естетске, материјалне и психолошке трауме пацијента. Техничка и научна сазнања су допринела повећаној успешности ендодонтске терапије (92%-98%) (5, 6, 7) и тиме ендодонтски третман учинила супериорним у односу на имплантацију (8).

Основни концепт ендодонтске терапије подразумева:

- механичку препарацију
- дезинфекцију
- оптурацију каналног система

Терапија се мора спроводити у асептичним условима ради превенције инфекције. Спречавањем токсина, бактерија и распадних продуката ткива да из канала продру у периапексне структуре, стварају се услови за успостављање нормалне функције апексних ткива и затварање апексног отвора новоствореним цементом (9).

2.2. АНАТОМО-МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ АПЕКСНОГ ДЕЛА ПАРОДОНЦИЈУМА

2.2.1. АПЕКСНИ ДЕО КОРЕНСКОГ КАНАЛА

Анатомија канала корена варира у зависности од групе зуба и унутар представника исте врсте зуба. Сваки корен обично садржи један канал, али није реткост да се унутар истог корена нађе више канала који могу бити различитих димензија. Канали могу бити међусобно повезани и раздвојени на различитим нивоима. Величина и локализација апексног форамена такође је варијабилна. Постеруптивна депозиција цемента у региону апексног отвора утиче на неусаглашеност између позиције радиографског врха корена и реалног апексног отвора. Апозиција цемента такође утиче на стварање купастог облика отвора који је увек ужи у интрарадикуларном делу (апексна констрикција) него на периферији. Контакт цемента и дентина унутар коренског канала је цементно-дентинска граница и налази се 0.5 - 0.75 mm коронарно од апексног отвора. Теоретски, ово је место где престаје пулпа и почиње периодонтални лигамент (4).

Димензије апексног отвора зависе од година старости. Највећих је димензија код зуба са незавршеним растом корена. Током живота, зуби се стално налазе под функционалним оптерећењем и под дејством различитих сила па зато долази до константног ремоделирања апексног дела зуба и реактивне апозиције цемента. Због тога, главни отвор никада није насупрот канала који се протеже кроз дентин већ се налази под углом. На врху корена обично има више отвора који сачињавају апексну делту (9).

Апексни периодонцијум сачињавају ткива која окружују врх корена зуба: цемент, периодонтални лигамент и алвеоларна кост.

2.2.2. ЦЕМЕНТ

Цемент је аваскуларно, неинервисано ткиво које покрива површину корена зуба. Део цемента окренут ка периодонталном лигаменту је прекривен слојем прецемента дебљине око 5µm. На површини се уочавају цементобласти. Део цемента који припада апексном периодонцијуму у међупростору и каналикулима садржи цементоците (10).

2.2.3. ПЕРИОДОНТАЛНИ ЛИГАМЕНТ

Периодонтални лигамент је специјализовано везивно ткиво које сачињавају групе колагених влакана које прелазе из цемента у алвеоларну кост. Дебљина лигамента је око 0.21mm код зуба младих особа а око 0.15 mm код старијих. Влакна периодонталног лигамента се простиру у различитим правцима и амортизују силе оклузије преко зуба на околну кост. Инервација, васкуларизација и колатерални крвоток периодонталног лигамента су веома изражени, што указује на његов изузетан репарацијски потенцијал (4).

2.2.4. АЛВЕОЛАРНА КОСТ

Део коштаног ткива вилица који окружује зуб познат је као алвеоларни процесус. Део алвеоларне кости који оивичава алвеолу је радиоконтрастан и означава се као *lamina dura*. Алвеоларна кост је спонгиозна, пуна шупљина кроз које пролазе крвни судови, нерви и везивна влакна. Без обзира на то, она је ипак гушћа од осталог спонгиозног дела виличне кости. Са друге стране, иако је кост тврдо ткиво алвеоларна кост је веома променљива и нестабилнија од свих ткива пародонцијума (11). У питању је веома динамично ткиво где су процеси ресорпције најинтензивнији на трабекулама спонгиозе, на површини кости алвеоларне чашице, односно на површинама према усној дупљи (12, 13). Хистолошки, кости вилица се састоје од периферне компактне, ламеларне кости и унутрашњег дела који је изграђен од спонгиозне, трабекуларне кости. Док су остеоцити уграђени у међупростор и лакуне, остеобласти су локализовани на површини према периодонталном лигаменту.

Хомеостазу периодонталног лигамента чине антиресорптивни и антиостеогени сигнали који се отпуштају од стране цементобласта, ћелија периодонталног лигамента и Маласезових епителних острваца. Хомеостаза је неопходна с обзиром да је стални зуб у окружењу активних остеокласта и остеобласта. Изостанак равнотеже између процеса изградње и разградње, који може бити изазван различитим факторима, доводи до појаве остеопорозе или остеосклерозе.

2.3. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА

Материјали за пуњење коренског канала су бочно заштићени дентинским зидом, коронарно рестаурацијом али, апексно остају у блиском контакту са локалним меким ткивом и околном кости. То доводи до њиховог међусобног утицаја, па се пуњење коренског канала може поредити и са имплантатом било где у телу (10).

2.3.1. ПОЖЕЉНЕ ОСОБИНЕ МАТЕРИЈАЛА ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА

Од материјала за дефинитивно пуњење се очекује да трајно и у неизмењеном стању остану у организму. Материјали за пуњење канала корена зуба су у интимном контакту са живим ткивом. Због тога су биолошке карактеристике ових материјала веома важне јер цитотоксичне материје могу оштетити париапексна ткива, а материјали са мутагеним потенцијалом могу индуковати ДНК мутације и могућу малигну трансформацију ћелија (14).

Материјал за дефинитивно пуњење канала корена треба да буде инертан и биокompatибилан. Бројне *in vitro* и *in vivo* студије су показале да многи, најчешће коришћени материјали могу да изазову локалну и/или системску токсичност и хиперсензитивност (15).

По традиционалном концепту, материјал за пуњење канала корена треба да херметички затвори и спречи инфекцију/реинфекцију третираних канала, да буде инертан и омогући процесе зарастања. Недавно је представљено схватање да материјал за канално пуњење треба активно да стимулише регенерацију ткива, поготово после често агресивне процедуре лечења. Одговарајући материјали би требало да буду и остеоиндуктивни (да служе као потка за прорастање курсора остеобласта), односно, остеоиндуктивни (индукују стварање нове кости диференцијацијом плурипотентних ћелија локалног везивног ткива у ћелије које стварају кост) (16).

Негативно дејство је обично израженије док материјал још није потпуно везан што у први план ставља његове физичко-хемијске карактеристике. Споро ослобађање негативних агенаса током дужих периода времена углавном зависи од растворљивости материјала, односно, степена изложености материјала ткивним течностима. Сходно томе, претерана инструментација и следствено препуњавање канала корена значајно повећавају ризик од неповољног утицаја материјала за пуњење (15).

Због великог броја пожељних особина често се дешава да један захтев искључује други. Тако на пример, пожељно је да материјал буде нерастворљив у ткивним течностима, али истовремено добро је да се он може ресорбовати у случају препуњавања. Потребно је да материјал има добру флуидност како би доспео до свих делова комплексне унутрашње морфологије зуба, али то истовремено доводи до цурења и перколације хранљивих флуида. Тако се може компромитовати првобитни циљ, да се неуклоњене бактерије „запечате“ у ендодонтском простору далеко од хранљивих извора. Иако је то пожељна особина, антибактеријска својства материјала често умањују њихове физичке карактеристике и појачавају токсичност (материјали на бази цинк оксида који садрже формалдехид имају добар антимикробни ефекат али подлежу разградњи) (4).

Оптурација захтева материјале који се лако припремају и који су довољно дуго пластични. Некада је важно да материјал буде дуже пластичан ради евентуалне корекције након радиографске провере нивоа пуњења, а некад је потребно да се брзо веже како би се контролисала влажност током захвата.

Ни један од тренутно доступних силера нема све идеалне особине. Модерна стоматологија и технологија непрестано трагају за идеалним материјалом за оптурацију који ће одолети физичким изазовима, имати повољан међусобни утицај са живим ткивима и бити једноставан за манипулацију.

Када биоматеријал дође у контакт са ткивима и течностима људског организма увек постоји нека форма интеракције. Материјал је биокompatibilан када је нешкодљив у биолошкој средини и када је пацијент заштићен од било каквих негативних утицаја (17).

Време везивања је примарно контролни тест стабилности материјала и зависи од компонената које га сачињавају, величине честица, собне температуре и релативне влажности (18). С обзиром да силери у невезаном стању могу изазвати нежељене реакције, време везивања не би требало да буде предуго (оптимално око два сата) и прилагођено клиничким условима рада (19). Препоручено време везивања по British Standard BS 6934 (20) не би требало да буде дуже од 72 сата на 37⁰С при релативној влажности ваздуха од 100%. По правилима American Dental Association (ANSI/ADA) време везивања материјала може варирати 10% у односу на оно време које је у спецификацији препоручио произвођач (21).

Још је Гросман у својим критеријумима за материјале описао да је непожељно да се материјал раствара у присуству ткивних течности. Са друге стране, за случај потребе

за ретретманом, добро је да је силер растворљив у одређеним растварачима (19). Пожељне физичке особине материјала, дакле, укључују нерастворљивост или барем слабу растворљивост (22). Растворљив материјал кроз дужи временски период онемогућава херметичко затварање што је један од основних циљева ендодонтске терапије. У каналу, материјал може бити изложен ткивним течностима и ексудату. Приликом излагања, материјали могу реаговати на два начина - упијањем течности или се растварати у њој, зависно од типа материјала. Материјали за пуњење канала корена зуба обично реагују растварањем, поготово они чија је основна реакција везивања ацидо-базна, али и они на бази смола (23). Изузетак представљају материјали на бази силикона јер они бубре и експандирају око 0,2 % (24).

По правилима American Dental Association (ANSI/ADA) растворљивост материјала за дефинитивно пуњење канала корена зуба не сме прелазити 3% масе у везаном стању (21).

Обескличавање каналног простора је предуслов за приступање завршној фази ендодонтске терапије, тј. херметском затварању каналног система. У клиничкој пракси се рутински не проверава микробиолошки садржај канала корена пре затварања, већ се на основу објективних клиничких параметара и одсуства субјективне симптоматологије доноси закључак о условима за дефинитивно пуњење. Ипак, доказано је да су микроорганизми присутни и након хемомеханичке препарације (25, 26). Из овог разлога, употреба материјала који имају антибактеријска својства би могла бити од користи у смањивању или елиминацији заосталих микроорганизама. Треба нагласити да дезинфицијентно дејство није примарна особина која се очекује од материјала за дефинитивну оптурацију. Главну улогу имају растворљиве компоненте материјала које се краткорочно или дугорочно из њих ослобађају, при чему је бактерицидни ефекат обично повезан са токсичношћу (27).

Идеалан ендодонтски материјал за дефинитивно пуњење канала корена зуба би требало да добро адхерира за зидове канала као и за гутаперку (28). Реакција везивања материјала на бази цинк оксида са еугенолом је реакција хелације са цинковим јоном из цинк оксида. Додатно, еугенол је растварач који може омекшати гутаперку током реакције везивања и појачати њено везивање за силер, при чему је та веза јача од оне која се остварује са дентином (29). Силери на бази гласјономер цемената се добро везују за дентин бројним карбоксилатним групама које хелирају са калцијумом дентина, а могу остварити и

везу са гутаперком реакцијом поликарбоксилне киселине гласјомера са цинком из гутаперке (28).

Механизам адхезије се огледа у:

- а) Механичком везивању и пенетрацији силера (карактеристично за оне на бази смоле) у дентинске тубуле и
- б) Хемијском везивању - гласјомер цемент који преко бројних јонизованих карбоксилатних група хелира са калцијумом минералне фазе дентина (30).

Осим поменутог, на квалитет везе утичу и вискозност материјала, димензионалне промене током везивања али и бројни други фактори (30).

2.3.2. КЛАСИФИКАЦИЈА МАТЕРИЈАЛА ЗА ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА

Постоји више критеријума за класификацију материјала. Најчешће коришћене и за клиничку праксу најважније су: подела на силере и чврсте или получврсте материјале за пуњење средишњег дела канала и подела на основу хемијског састава.

Ни један материјал за оптурацију не испуњава све наведене критеријуме. Материјали компатибилни са ткивом и који се могу лако уклонити из канала (гутаперка кочићи), користе се за пуњење главног дела коренског канала (језгро), а мале количине материјала, сличне пасте (силер), које обезбеђују херметично затварање се користе за оптурацију простора између основног материјала и зидова канала (4).

На основу хемијског састава материјали за оптурацију се могу класификовати у 4 групе:

- I Материјали на бази калцијум хидроксида
- II Материјали на бази еугената и цинк оксида
- III Материјали на бази пластичних смола
- IV Материјали на бази гласјомер цемената

По новијој класификацији материјали на бази силикона чине посебну групу, док су раније били сврставани у групу материјала на бази пластичних смола. Посебну групу чине и силери на бази метакрилата и силери на бази минерал триоксид агрегата (4). Неки материјали на бази цинк оксида не садрже еугенол, али се из дидактичких разлога сврставају у ову групу јер су најближи њеном хемијском саставу.

2.3.2.1. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ НА БАЗИ КАЛЦИЈУМ ХИДРОКСИДА

Материјали на бази калцијум хидроксида се у стоматологији користе дуже од века. У ендодонцију их је увео Херман 1920. године захваљујући његовом ефекту на репарацију пулпе. Прву клиничку употребу калцијум хидроксида као материјала за пуњење канала највероватније је представио Ронер 1940. године (17).

Материјали на бази калцијум хидроксида су биокомпатибилни и уведени су са тежњом да се креира материјал који има сличне елементе као кост (31, 32, 33). Хистолошка истраживања реакције ткива на материјале на бази калцијум хидроксида показују да они изазивају инфламативну реакцију у краћим временским периодима (од умерене до јаке) која се често приписује нормалној реакцији на експерименталну процедуру. Прогресивно смањење инфламативне реакције следи током времена када долази до потпуног повлачења и зарастања *per primam* (34, 35, 36).

Испитивањем неуротоксичности на нервима пацова закључено је да долази до реверзибилне блокаде нервне спроводљивости у кратком периоду (до 5 минута) након контакта са *Sealapex*-ом и *CRC*S-ом, након 30 минута долази до трајног оштећења нерава (37).

Табела 1. Састав *Apexit* - а

<i>Apexit</i>	
База	Активатор
Бисфенол-А- диглицидилетар	Триметил хексан диолди салицилат
Калцијум хидроксид	Бизмут карбонат
Колофонијум хидрогенизовани	Бизмут оксид
Силицијум оксид	Силицијум оксид
Калцијум оксид	1,3- бутан диол дисалицилат
Цинк оксид	Колофонијум хидрогенизовани
Трикалцијум фосфат	Трикалцијум фосфат
Полидиметилсилоксан	Цинк стеарат
Цинк стеарат	
Парафинско уље	

Реакција везивања силера на бази калцијум хидроксида веома је комплексна. Чак и када површина силера отврдне дешава се да унутрашња маса остане невезана дуже време (24). Ова група материјала се спорије везује у односу на материјале другачијег хемијског састава. За материјале ове групе веома је важан и степен релативне влажности јер се нпр. *Sealapex* везује за 2-3 недеље при релативној влажности од 100% док се уопште не везује у сувој средини. *Apexit*, се везује за 2-3 сата при релативној влажности од 100% (23). Слична студија даје другачије резултате, при релативној влажности од 100% *Apexit* има време везивања 95 минута.

Сматра се да силери на бази калцијум хидроксида обезбеђују биолошко заптивање захваљујући депозицији калцификованог ткива преко апикалног(их) отвора. Терапеутски ефекат калцијум хидроксида могућ је искључиво уколико је он у јонској форми, што захтева да материјал буде барем делимично растворљив (23, 35). Овај став се коси са генералним ставом да силери не би требало да буду растворљиви у ткивним флуидима већ само у специфичним растварачима (35, 38, 39). У научно-стручној јавности владају опречна мишљења када је солубилност материјала на бази калцијум хидроксида у питању. Поједини аутори су проценили да је степен растворљивости *Apexit*-а чак 50 пута већи у односу на силер *AH Plus* (припада групи на бази пластичних смола) (23). Неки истраживачи су поредећи исти материјал са материјалима на бази пластичних смола и на бази цинк оксида дошли до закључка да *Apexit* поседује највећи степен растворљивости (22). Тестирајући пет различитих материјала, међу којима и *Apexit* закључено је да се растворљивост свих њих уклапа у дозвољених 3% прописаних АДА стандардом (18, 21).

Антимикробна активност калцијум хидроксида је повезана са ослобађањем хидроксилних јона у воденој средини. Хидроксилни јони су високо оксидишући слободни радикали који екстремно реагују са биомолекулима. Осим што је јака, ова реактивност је и неселективна, тако да овај слободни радикал ретко дифундује далеко од места ослобађања (40).

Идеалан ендодонтски материјал за дефинитивно пуњење канала корена зуба би требало да добро адхерира за зидове канала и за гутаперку. Од материјала на бази калцијум хидроксида, због њихове реакције везивања, се не очекује специфична интеракција са дентином нити са гутаперком (28).

2.3.2.2. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ НА БАЗИ

ЦИНК ОКСИДА И ЕУГЕНОЛА

Силере на бази цинк оксид-еуенола је представио Гросман 1936. године, и препоручио њихову употребу у ендодонцији заједно са гутаперком или сребрним кочићима код дефинитивног пуњења канала корена зуба. Један од представника ове групе – *Endomethasone* је 1982. године проглашен за најчешће употребљаван силер од стране Британског ендодонтског друштва (41).

Табела 2. Састав *Endomethasone N* - а

<i>Endomethasone N</i>	
Прах	Течност
Цинк оксид 49%	Еуенол 91%
Дијоддитимол 25%	Уље пеперминта
Баријумсулфат	
Хидрокортизон ацетат	
Магнезијум стеарат	

Endomethasone N је побољшана формулација препарата *Endomethason* која, за разлику од свог претходника, не садржи формалдехид и као таква се сматра мање цитотоксичном (око 30 пута) (43, 44, 45, 46, 47).

Материјали чију основу чине цинк оксид и еуенол се сматрају материјалима који током и непосредно после везивања показују токсичне ефекте који временом опадају (42). Цитотоксична својства, пре свега у иницијалном периоду, приписују се ослобађању еуенола и присуству формалдехида.

Цинк оксид еуенол - је хелат који настаје у реакцији цинк оксида и еуенола. Ради се о ацидо – базној реакцији у којој је еуенол лигатор, вода је катализатор, док улогу акцелератора играју соли метала. Орто метокси група еуенола има важну улогу у реакцији везивања. Уколико прах цинк оксида садржи мање од 2% воде биће потребно више од 24 сата да би се материјал везао, тако да влажност ваздуха и топлота убрзавају реакцију. Реакција је егзотермна. Настало једиње назива се цинк еуенолат. Његова емпиријска формула је $(C_{10}H_{11}O_2)_2Zn$. Сматра се нерастворљивим у уобичајеним органским растварачима (37).

Везана маса која настаје из еквимоларне мешавине цинк оксида и еугенола садржи - цинк оксид, цинк еугенолат и еугенол. Део цинк оксида остаје неизреагован. Део еугенола остаје невезан и назива се – резидуални еугенол. Он се делимично везује за цинк еугенолат али већим делом за цинк оксид (48). Реакција везивања је реверзибилна, ослобађајући еугенол и јоне цинка под хидролитичким условима (16).

Хидрокортизон ацетат је глукокортикоид који улази у састав неких од материјала на бази цинк оксида са еугенолом. Ниска локална доза кортикостероида код хроничних лезија убрзава зарастање рана, смањује бол и ексудацију (50). Дексаметазон може утицати на смањену синтезу колагена као и на смањену диференцијацију мезенхималних ћелија у остеопрогениторне и остеобласте (51).

Табела 3. Састав Јодоформ цемента

Јодоформ цемент	
Прах	Течност
1/3 јодоформ	Фосфорна киселина
2/3 цинк фосфатни цемент	Цинк оксид
(цинк оксид, магнезијум оксид, калцијум флуорид, силицијум диоксид)	Алуминијум хидроксид

Цинк фосфатни цемент - у комбинацији са 1/3 праха јодоформа чини јодоформ цемент. Прах чине- 1/3 јодоформ, 2/3 цинк фосфатни цемент (цинк оксид, магнезијум оксид, калцијум флуорид, силицијум диоксид).

Течност је водени раствор фосфорне киселине (концентрације 45-64%) са додатком цинк оксида и алуминијум хидроксида. Алуминијум је одговоран за реакцију формирања цемента јер ствара аморфни цинк фосфат док цинк помаже у постизању доброг радног времена (времена везивања) при чему је осим због манипулације потребно одређено радно време и да би се течност заситила довољном количином праха (52). Реакција везивања је егзотермна и долази до благе експанзије материјала. Део неизреагованог цинк оксида остаје у решетци од фосфата цинка, магнезијума и алуминијума (37).

Endomethasone и *Endofill* који прпадају групи материјала на бази цинк оксида са еугенолом су показали дуже време везивања у односу на *AH Plus* (на бази пластичних

смола) и *Apexit Plus* (на бази калцијум хидроксида) док се *Sealapex* (на бази калцијум хидроксида) није везао ни за 168 сати (18).

Попут гласјономер цемената и јодоформ цемент се везује брзо у поређењу са другим силерима што представља недостатак. Време везивања је приближно времену везивања фосфатног цемента и износи 5-14 минута док је радно време 3-6 минута (37).

Степен растворљивости материјала на бази цинк оксида је значајно већа од растворљивости материјала на бази пластичних смола, као и оних на бази силикона (53).

Poggio и сар. су испитивали растворљивост шест различитих материјала за дефинитивну оптурацију (два на бази калцијум хидроксида, два на бази цинк оксида са еугенолом и два на бази пластичних смола). Најбоље резултате су показали материјали на бази пластичних смола, док је већа растворљивост запажена код материјала на бази цинк оксида са еугенолом и материјала на бази калцијум хидроксида (22).

Растворљивост материјала са цинк оксидом се приписује слабости везе између гутаперке и материјала као и чињеници да овај материјал ослобађа еугенол што доприноси његовом разлагању (53).

Јодоформ цемент је, попут фосфатног цемента, веома осетљив на влагу прва 24 сата после везивања и са степеном растварања од 0,04% до 3,3%. После овог периода солубилност се редукује. Масени однос прах/течност има велику улогу у растворљивости јодоформ цемента (37).

Утврђено је да је еугенол потентно антимикубно средство и као такав има главну улогу у јаком антимикубном дејству материјала на бази цинк оксида са еугенолом. Ослобађа се чак и када је материјал у везаном стању. Такође, и формалдехид може бити од значаја за ову особину код силера ове групе. Материјали на бази цинк оксида са еугенолом дезинфикују денталне тубуле до дубине од 250 μ m у комори пулпе и имају добро антимикубно дејство у поређењу са силерима других група (53).

Иако ни један од силера није у стању да у потпуности елиминише микроорганизме, материјали на бази цинк оксида са еугенолом показују јаче антимикубно дејство од материјала на бази пластичних смола (54).

Антимикубни ефекат материјала *Endomethasone* и *Endomethasone N* је приближно исти указујући да присуство формалдехида није повећало ефикасност *Endomethasone-a*

против микроорганизама (54). Антимикробно дејство јодоформ цемента се остварије захваљујући јодоформу који се силерима додаје да би појачао антимикробно дејство (30).

Реакција везивања материјала на бази цинк оксида са еугенолом је реакција хелације која се одвија преко јона цинка из цинк оксида. Осим тога, еугенол је растварач гутаперке који је може смекшати током реакције везивања и на тај начин допринети вези између силера и гутаперке (30). Веза са гутаперком се остварује између цинка из гутаперке и калцијума из дентина (53). Јачина везе са дентином се процењује на 0,0068 КРа док је са гутаперком јача и износи 0,99 КРа (30).

2.3.2.3. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ НА БАЗИ ПЛАСТИЧНИХ СМОЛА

Материјали на бази пластичних смола су једињења веома комплексних формулација. Састоје се од финих честица (око 10 μ m) које материјалу дају веома глатку структуру. Довољно су дуго пластични али се релативно брзо везују у односу на друга средства за оптурацију. Поседују висок степен радиоконтрастности чак и у танком слоју.

Многи фактори имају утицаја на биокompatibilност, као што је количина и природа материја које се ослобађају из материјала. Код материјала на бази пластичних смола то су бројни комомери, коиницијатори, стабилизатори и инхибитори. Ови материјали могу показати иритирајуће ефекте због неизреагованих мономера који остају после полимеризације и изазивају перзистентну локалну инфламацију (55).

AH Plus је показао значајне токсичне ефекте у свеже замешаном стању који су се изгубили после 24 часа. Краткорочна цитотоксичност *AH Plus-a* се приписује малом ослобађању формалдехида које настаје након везивања (56, 57).

Табела 4. Састав *AH Plus* –а

<i>AH Plus</i>	
паста А (епоксидна паста)	паста Б (амин паста)
Бисфенол-А епоксидна смола	Дибензилдиамин
Бисфенол-Ф епоксидна смола	Аминоадамтан
Калцијум- тунгстат	ТЦД-диамин (трициклодекан диамин)
Цирконијум оксид	Калцијум- тунгстат
Силицијум диоксид	Цирконијум оксид
Пигменти оксида гвожђа	Силицијум диоксид
	Пигменти оксида гвожђа
	Силиконско уље

AH Plus је показао време везивања скоро 20 пута дуже у односу на *Epiphanu* и *Epiphanu SE* јер је двокомпонентан и везује се спором реакцијом полимеризације амина смоле, где се мономери поступно конвертују у полимере (58).

Истраживање физичких особина силера различитог хемијског састава показало је да *AH Plus* има најдуже време везивања (8 сати и 20 минута), док се најбрже везао материјал на бази гласјономер цемента- *Endion* (23).

Материјали на бази смола, а посебно они на бази епокси смола, су група материјала са ниским степеном растворљивости. Међутим, степен растворљивости материјала на бази пластичних смола и на бази силикона је значајно мања од растворљивости материјала на бази цинк оксида (53).

Poggio и сар. су испитивали растворљивост шест различитих материјала за дефинитивну оптурацију (два на бази калцијум хидроксида, два на бази цинк оксида са еугенолом и два на бази пластичних смола од којих је један *AH Plus*). Закључили су да сви тестирани материјали имају степен растворљивости у оквиру препорученог, тј не прелази 3% масе силера након замрзавања у води на 24 сата. Ипак, најбоље резултате су показали материјали на бази пластичних смола док је већа растворљивост запажена код материјала на бази цинк оксида са еугенолом и калцијум хидроксида (22).

AH Plus је показао значајно мању растворљивост у води и пљувачки у поређењу са другим силерима (*Aptal-Harz*, *Ketac Endo*, *Sealapex*) (59). Према *McMichen* и сар. растворљивост силера *AH Plus* износи 0,32% и нижа је од других испитиваних материјала *Apexit*, *Endion*, *Roth 801* (23).

AH Plus је настао као побољшана формула његовог предходника *AH 26*, чија су два главна недостатка садржај формалдехида и пребојавање зубних ткива због једињења сребра која улазе у његов састав. *AH Plus* током везивања испушта минималну количину формалдехида (3,9 ppm) који би могао бити одговоран за антимикуробно дејство овог материјала (60). Осим тога, утицај би могао имати и бисфенол диглицидил етилтар који је идентификован и као мутагена компонента овог силера. Зона инхибиције бактеријског раста је значајно већа код *AH Plus-a* у односу на *Ketac Endo* и *Roeko Seal*, док та разлика постоји али није статистички значајна када се исти материјал упореди *Sealapex*-ом и *Sultan*-ом (61). *AH Plus* и *Grossman* силер су се показали ефикасним када је у питању *E. faecalis* док су материјали на бази калцијум хидроксида *Apexit* и *Sealapex* били без ефекта (62).

Употреба силера на бази пластичних смола се показала добром када је у питању квалитет пуњења и јачина везе са зидовима канала (55). Произвођачи материјала на бази пластичних смола наводе да је јачина везе са дентином отежавајућа околност код потребе за уклањањем силера. Има и аутора који наводе да се од материјал на бази пластичних смола као и од оних на бази калцијум хидроксида не очекује интеракција са дентином нити са гутаперком (30). *Pecora и сар.* су установили да је јачина везе *AH Plus-a* са дентином 4 МПа и да се она после *Er:YAG* третмана може повећати на 7 МПа (63).

2.3.2.4. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ НА БАЗИ СИЛИКОНА

Материјали на бази силикона и пластичних смола припадају групи новијих материјала. Настали су као резултат тежње да се елиминишу негативне стране конвенционалних силера (материјали на бази цинк оксида са еугенолом) (53).

Силикони су висококомпатибилни материјали са широком применом у медицини. Користе се као отисне масе у протетици и као реконструктивни материјали у максилофацијалној хирургији. Осим што их ткива добро подносе, они одлично заптивају чак и у влажној средини (53, 64). Не показују системску токсичност, нису алергени и, судећи по њиховом саставу, не очекују се никакви нежељени ефекти (53).

RoekoSeal показује високу компатибилност у односу на *L929* и *HeLa* ћелије (65). У тесту биокомпатибилности ни *RoekoSeal* ни *AH Plus* нису показали цитотоксичност (66). Силикон је биокомпатибилан материјал па су овакви резултати очекивани.

Табела 5. Састав *Roeko Seal-a*

<i>Roeko Seal</i>	
компонента А	компонента Б
Полидиметилсилоксан Парафинско уље Силиконско уље	Цирконијум диоксид Хексахлороплатинумска киселина

По спецификацији произвођача радно време *Roeko Seal-a* је 30 минута, али га топлота може скратити, док је време везивања 45-50 минута. Радно време материјала на бази силикона *Gutta Flow* је 15 минута а време везивања износи 25-30 минута (53).

По произвођачу, ови материјали су нерастворљиви. По подацима из литературе, и они су растворљиви мада је степен растворљивости материјала на бази пластичних смола и на бази силикона значајно мања од растворљивости материјала на бази цинк оксида (53). Растворљивост *Roeko Seal*-а у води износи 0,141% после 24 сата (53).

In vitro студије показују значајну антимикуробну активност *AH Plus* силера и *Sultan* силера (базиран на цинк оксид еугенолу) у односу на *RoekoSeal* који по резултатима агар дифузионог теста уопште нема антибактеријска својства (67).

Avila, Garcia & Mejia су у *in vitro* условима упоређивали антимикуробну активност силера *Roeko Seal*, *AH Plus* и *Ledermix* пасте у односу на *Enterococcus faecalis*. Антимикуробну активност су испитивали тестом директног контакта где је најјачу антимикуробну активност показао *Ledermix*, затим *AH Plus*, а најмању *Roeko Seal*. Аутори су између осталог указали да *Roeko Seal* може имати бактериостатска својства (68).

Зона инхибиције бактеријског раста је значајно мања код силера *Ketac Endo* и *Roeko Seal* у односу на *AH Plus* док та разлика постоји али није статистички значајна када се пореди са *Sealapex*-ом и *Sultan*-ом. *Roeko Seal* показује антимикуробна својства само у свеже замешаном стању (61).

Не постоји хемијска веза између материјала на бази силикона и дентина зида канала корена зуба. SEM микрографије показују веома добру адаптацију између *RoekoSeal*-а и зидова канала. Поред тога, овај материјал такође добро пенетрира у дентинске тубуле у средњој трећини канала (24, 64).

Добар квалитет пуњења и заптивања код силера на бази силикона могу бити приписани бројним факторима. Лабораторијска студија је указала да је експанзија 0.2 % приликом везивања овог материјала велика предност у односу на материјале који се током процеса везивања контрахују (69).

2.3.2.5. МАТЕРИЈАЛИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ НА БАЗИ ГЛАСЈОНОМЕР ЦЕМЕНАТА

Гласјономер цемента су као материјале представили *Wilson* и *Kent* 1971. године, као материјале који се хемијски везују за минералну компоненту тврдих зубних ткива и континуирано испуштају флуориде (70). Први гласјономер који су произведени специјално за каналну употребу, јављају се тек 1990-их година. Гласјономер цементи се сматрају биокомпатибилним и нетоксичним материјалима (71, 72).

Табела 6. Састав *Fuji IX* –а.

<i>Fuji IX</i>	
Прах	Течност
Аморфно флуоро алумосиликатно стакло Полиакрилна киселина	Полиакрилна киселина

Реакција везивања гласјономер цемената је ацидо-базна реакција. Састоји се из три фазе које се преклапају: растварање, гелација и стврдњавање. Финална структура се састоји од честица стакла од којих је свака окружена силика гелом а све се налазе у матриксу од полиакрилне киселине (37). По произвођачу, *Fuji IX* се везује 2 минута и 20 секунди. Време везивања гласономер цемената је значајно краће од конвенционалних силера чак и код оних гласјономер цемената чије је време везивања модификовано, јер су предвиђени искључиво за примену у ендодонцији.

Истраживање физичких особина силера различитог хемијског састава показало је да се најбрже везао материјал на бази гласјономер цемента- *Endion* док *AH Plus* има најдуже време везивања (23).

Гласјономер цементи имају слабу хемијску стабилност и због тога би требало да буду изоловани од влажне средине у прва 24 сата током везивања (71). После тог времена, степен осетљивости на влагу опада али је степен изложености влажној средини и даље од значаја. Осетљивост гласјономер цемената на влагу је израженија у рестауративној стоматологији (због изложености пљувачки), при чему, разлагању посебно доприноси и абразивни ефекат четкице за зубе (37). У једној студији, *Ketac Endo* је показао растворљивост и дезинтеграцију са вредностима већим од дозвољених по *ADA* стандарду (73).

Гласјономер цементи испољавају антимикуробно дејство захваљујући испуштању флуорида, ниском рН у току везивања, и присуству састојака као што су стронцијум и цинк (74). Са друге стране, *Shalhav и сар.* су предочили да се антибактеријско дејство значајно смањује у току прва 24 часа због изразитог испуштања флуорида током мешања. Чињеница да су осетљиви на влагу у прва 24 часа током везивања, може утицати на појачану растворљивост (75). *Cobankara и сар.* су установили агар дифузионим тестом и тестом директног контакта да је антибактеријска активност материјала на бази гласјономер цемената (*Ketac-Endo*) била мања од материјала на бази пластичних смола,

цинк оксида са еугенолом и калцијум хидроксида али већа од материјала на бази силикона (*Roeko Seal*) (61).

Добра веза са зубним ткивима је једна од главних позитивних особина гласјомер цемената. Веза са дентином у каналу се остварује са колагеном или јонском везом директно са хидроксиапатитом дентина. Ова веза није тако јака (око 2-7 МПа) али се показала као довољна у поређењу са везом коју остварују силери другачијег хемијског састава (70).

Осим везе са дентином, гласјомер цементи могу да остваре везу и са гутаперком (0,14 МПа), преко поликарбоксилне киселине која може реаговати са цинком из гутаперке (30).

2.4. ДЕФИНИТИВНО ПУЊЕЊЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА

Кроз историју је оптурација сматрана критичном тачком ендодонтског третмана и истовремено најчешћим узроком неуспеха. Концепт да је „Оно што се из канала износи важније од онога што се у њега уноси!“ потврђује да је оптурација важна али није најважнији фактор успеха ендодонтског третмана (4).

2.4.1. ЦИЉЕВИ ОПТУРАЦИЈЕ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА

Циљ оптурације је да се обезбеди комплетно херметично пуњење дуж целокупне дужине каналног система од коронарног отвора до апексне границе. Улога оптурације каналног система је да се спречи комуникација између ендодонта и пародонта и на тај начин онемогући реинфекција периапексне регије. Спречавање реинфекције могуће је само уколико материјал интимно пријања уз зидове канала, коронарно, латерално и апексно.

Микроорганизме које није било могуће потпуно уклонити током поступка обликовања и чишћења, треба у процесу оптурације „блокирати“ и тако их учинити безопасним. Према томе, материјал за пуњење канала корена треба да спречи инфекцију/реинфекцију третираних канала, треба да буде инертан и да омогући процесе зарастања.

2.4.2. ПОТЕНЦИЈАЛНИ УЗРОЦИ НЕУСПЕХА ВЕЗАНИ ЗА ОПТУРАЦИЈУ КАНАЛА КОРЕНА ЗУБА

Неуспеси третмана везани за оптурацију могу бити дугорочни и краткорочни. За разлику од краткорочних, дугорочни нису одмах видљиви, али доводе до перзистирања или развоја периапексног процеса који нису евидентни месецима па и годинама након третмана. То се догађа када се негативне компоненте материјала споро ослобађају или их је по количини мање па не изазивају тренутне акутне ефекте (4). Због поменутих аргумената потребно је пратити развој догађаја и дуго након завршеног третмана.

2.4.2.1. Апексно заптивање

Иритирајући агенси заостали у каналу - бактерије, ткивни дебрис и други иританси најчешће нису у потпуности уклоњени током механичке обраде и иригације. На тај начин настаје потенцијални извор иритација који може довести до неуспеха. Међутим, херметичким затварањем је могуће спречити продор ових агенаса у околна ткива, под условом да пуњење остане интактно, јер овај резервоар иританаса перзистира заувек (4, 5, 10).

Не понашају се све бактерије у новонасталој ситуацији исто. Наиме, неке изгубе вијабилност, због недостатка хранљивог супстрата, друге остају „успаване“ до повољнијих околности када пролиферишу. Чак и мртве бактерије или њихови остаци могу деловати антигено, иритирати или изазвати инфламацију (4).

2.4.2.2. Коронарно заптивање

Иритирајући агенси из оралне шупљине - коронарно заптивање се често ставља у сенку апексног. Међутим, оно је једнако важно као и апексно. Неуспех терапије могу изазвати бактерије, храна, хемикалије и сви други агенси који могу из оралне шупљине доспети до периапексних ткива. Уколико је коронарно пуњење експонирано пре или касније доћи ће до растварања материјала и комуникације која ће компромитовати терапију. Често је то клинички невидљиво што додатно отежава ситуацију. Због тога је канал чије је коронарно пуњење било дуго временски изложено пљувачки.

2.4.2.3. Латерално заптивање

Латерално заптивање није критично као апексно и коронарно али може компромитовати терапију. Ипак, уколико је главни канал адекватно третиран и напуњен латералне лезије зарашће истом брзином без обзира да ли је сам латерални канал напуњен или не (4).

2.4.2.4. Ниво каналног пуњења

Оптурација треба да се простире дуж целог препарисаног канала и да током времена остане унутар његових граница.

Недовољно пуњење се дешава када су и препарација и пуњење досегли мању дужину од жељене, или уколико је препарација адекватна а канал није напуњен до њене крајње границе (4). Препуњавање канала није пожељно и значајно повећава ризик од неуспеха.

Најбољи резултати се постижу када материјал за пуњење не прелази апексни форамен. Неуспех је око 4 пута чешћи код зуба који су били пуњени преко апекса (76). Такође је доказано да краћа пуњења (1-2мм краће од апекса) немају утицаја на процесе зарастања периапексних ткива док већа препуњавања (преко 2мм) ометају па чак и спречавају периодонтално зарастање (77).

Иако би силери требало да буду ограничени на канални простор, пребацивање материјала за пуњење преко апексне констрикције је појава која се често среће у клиничкој пракси. Хистолошка анализа периапексних ткива после препуњавања показује изражену инфламацију са успореним или онемогућеним зарастањем.

Материјали не би требало да изазивају иритацију перирадиксног ткива и компликације везане за њихово остајање у периапексном ткиву јер то може резултовати неуспехом ендодонтске терапије (78). Уколико су токсични, силери са својим саставним компонентама могу изазвати повреду ткива и учествовати у развоју периапексне инфламације, перзистирању већ постојеће лезије, спречавању зарастања, односно другим нежељеним ефектима. Због тога је познавање образаца инфламативних реакција важно за процену очекиванех пратећих ефеката у случају пребацивања материјала преко апекса (79).

Треба напоменути да ниво пуњења представља важну али никако једину компоненту која има утицаја на коначни исход лечења и да одабрани материјал игра такође веома значајну улогу. У случајевима када је пуњење извршено до идеалне границе материјал ипак контактира са живим ткивом иако на веома малој површини (апексни форамен). Ако до препуњавања дође, реакција околног ткива и процес зарастања постају директно зависни од особина пребаченог материјала.

2.5. РЕПАРАЦИЈА НАКОН ЕНДОДОНТСКЕ ТЕРАПИЈЕ

Основни концепт зарастања се суштински не разликује без обзира да ли се ради о обољењима ендодонта или ендо-пародонта. Може се одвијати у два правца:

- Цементогенезом
- Остеоцементогенезом

Цементогенеза је репаративни процес који се јавља после успешно завршене ендодонтске терапије зуба са виталном пулпом. Носилац репаративних процеса су ћелије везивног ткива пародонцијума - фибробласти који се диферентују у цементобласте што доводи до апозиције новоствореног цемента и цементогеног затварања апекса. Понекад се, уместо у цементобласте, фибробласти диферентују у одонтобласте при чему се ствара „дентински мост“ уместо „цементног моста“. Ни један од ова два феномена није видљив на рендгенском снимку, те клинички параметри играју главну улогу у праћењу тока излечења.

Остеоцементогенеза је репаративни процес који се јавља након успешно завршене ендодонтске терапије зуба који је имао инфициран канал корена и био је узрочник периапексне лезије. У овим случајевима постоји дефект у апексним ткивима пародонцијума. Ова ткива зарастају супротним редоследом од оног којим их је патолошки процес захватао. Тако ће прво почети да се регенерише периферна кост а последња ће бити регенерисана периодонтална влакна која су била прва нападнута при ширењу инфекције из канала корена зуба. Хистолошки вид излечења подразумева потпуну репарацију оштећених елемената пародонцијума, истородним новоствореним ткивима. Прво се ствара младо гранулационо ткиво, затим фибробласти секретују фибрин, помажу стварању протеинског матрикса и учествују у синтези колагена. Умножавањем броја везивних влакана и смањењем броја ћелија, новостворено гранулационо ткиво се трансформише у везивно (80).

Носилац репаративних процеса у овом случају су мултипотентни фибробласти који потичу из периодонцијума а диферентују се у цементобласте који сужавају или затварају апексни форамен апексном хиперцементозом. Репарација коштаног ткива остварује се путем остеобласта који леже између кости и коштане сржи и ћелија које потичу из камбијалног слоја периоста које такође припадају реду остеобласта. Остеобласти се диферентују из фибробласта. Овај тип зарастања могуће је пратити континуираном рендгенографијом.

Стварање апексног ожиљка је тип зарастања након терапија зуба са периапексним лезијама када не долази до правог хистолошког излечења. Репарација се састоји од стварања ожиљка од густог колагеног везива. На рендгенографији се евидентира расветљење јер се ови дефекти кости ретко репаришу већ само бивају замењени везивним ткивом (52).

2.6. КОШТАНО ЗАРАСТАЊЕ

Кост је динамичко биолошко ткиво састављено од метаболички активних ћелија које су интегрисане у ригидни минерализовани органски матрикс. (Kalfas, 2001) Улога коштаног ткива је механичка потпора и заштита тела. Осим тога коштано ткиво учествује у метаболизму калцијума, фосфора, магнезијума, натријума и у одржавању ацидобазне равнотеже. Коштани систем користи 10% протока крви и садржи 99% целокупног телесног калцијума па има и активну метаболичку функцију.

Остеобласти су ћелије које стварају кост. Синтетишу колаген типа 1 и друге протеине попут остеокалцина, протеогликана, сијалопротеина, остеоонектина и других. Неминерализовани органски матрикс – остеоид се таложи између остеобласта и претходно створене кости, а његовом минерализацијом се завршава изградња кости.

Остеоцити су најбројније коштане ћелије које настају када се остеобласти, у процесу коштаног формирања, у потпуности окруже неминерализованим матриксом. Повезани су међусобно цитоплазматским наставцима а смештени су у лакунама, по један у свакој. Ове ћелије су укључене у контролу екстрацелуларне концентрације калцијума и фосфора као и у адаптивно ремоделовање путем интеракције ћелија (81). Сматра се да је око 20% остеоцита активно у стварању кости (82).

Остеокласти су мултинуклеарне ћелије одговорне за ресорпцију кости коју контролишу ћелијски и хормонски механизми (81). Могу садржати и више десетина

једара. Поседују наборани руб који им повећава ресорпциону површину и синтетишу протеолитичке ензиме који разграђују коштани матрикс.

У физиолошким условима постоји динамична равнотежа између остеобластичних и остеокластичних активности чиме се одржава хомеостаза кости. Недостатак равнотеже између процеса разградње и изградње кости доводи до остеопорозе или остеосклерозе.

Органски део чини колаген типа 1 и аморфна органска супстанца од гликозаминогликана и других протеина. Неоргански део сачињава највећим делом хидроксиапатит али је осим њега присутан и аморфни калцијум фосфат.

Зарастање коштаног ткива је сложен регенеративни процес који настаје као реакција на повреду.

Примарно зарастање коштаног ткива – је заступљено код идеално репонираних фрагмената кости и ригидне фиксације. Примарно зарастање коштаног ткива може бити контактано или пукотинасто. Основна разлика у односу на секундарно коштано зарастање је изостанак калуса и ресорпције ткива у пределу дефекта (83). Код овог типа зарастања остеобласти и остеокласти се диферентују из мезенхимских ћелија Хаверсовог канала. Новостворени остеоци постају део нове ламеларне кости која премошћава фрактурну линију (11).

Секундарно зарастање коштаног ткива – је комплексан процес који пролази кроз три фазе: инфламативну, мекокалусну и тврдокалусну репаративну фазу и фазу ремоделовања, које се међусобно преклапају (84).

Инфламативна фаза – развија се хематом у фрактурној пукотини, а ћелије запаљења (макрофаги, моноцити, лимфоцити и полиморфонуклеарне ћелије) и фибробласти инфилтришу кост. Ово доводи до формирања гранулационог ткива, појачане васкуларизације и миграције мезенхимских ћелија. Употреба антиинфламативних и цитотоксичних лекова у овој фази може изменити инфламативни одговор и инхибирати зарастање (81).

Фаза репарације – фибробласти депонују строму са појачаним васкуларним урастањем. Секретује се остеоид, затим се минерализује и формира мекоткивни калус. Када мекоткивни калус осификује и створи мост од младе кости, између фрактурних фрагмената, он постаје тврди калус. Уколико су услови неповољни тврди калус се не ствара већ долази до фиброзног зарастања (81).

Фаза ремоделације – је фаза финализирања процеса зарастања. Ремоделовање је замена младе, морфолошки незреле кости, која је брзо депонована током репаративне фазе ламеларном кости. Калус се лагано ресорбује док оригинални облик кости не буде постигнут (85).

По истом принципу, осим фрактура, зарастају и трепанацијски дефект и прекиди континуитета коштаног ткива друге етиологије.

Зарастање коштаног ткива може бити продужено у односу на просечно потребно време зарастања. Различити фактори могу довести до тога: механички (покретање у простору пукотине), некроза кости, лоша локална васкуларизација и локалне инфекције. Осим продуженог зарастања, кост може зарастати неадекватним ткивом – везивом и хрскавицом. Величина дефекта такође може утицати на зарастање јер дефекти критичне величине (*critical size defects*) не могу спонтано зарастати. Трепанацијски дефект критичне величине код пацова има дијаметар од 8mm (86).

3. ХИПОТЕЗЕ

- Ендодонтски материјали (*Apexit, Endomethasone N, Јодоформ цемент, AH Plus, Roeko Seal, Fuji IX*) имају утицај на зарастање коштаног ткива.
- Локална реакција коштаног ткива (степен инфламативног ћелијског одговора, степен фиброваскуларне пролиферације, степен реакције удаљене кости) на ендодонтске материјале зависи од њихових физичких и хемијских особина.
- Локална реакција коштаног ткива (степен инфламативног ћелијског одговора, степен фиброваскуларне пролиферације, степен реакције удаљене кости) на ендодонтске материјале зависи од временског периода у коме делују.

4. ЦИЉЕВИ РАДА

- Испитати утицај ендодонтских материјала (*Apexit*, *Endomethasone N*, Јодоформ цемент, *AH Plus*, *Roeko Seal*, *Fuji IX*) на зарастање коштаног ткива у четири различита временска периода (15, 30, 60 и 90 дана).
- Утврдити степен инфламативног ћелијског одговора, фиброваскуларне пролиферације и реакције удаљене кости у ткивним узорцима код примењених ендодонтских материјала.
- Упоредити утицаје тестираних ендодонтских материјала на зарастање коштаног ткива у истим временским периодима.
- Одредити временски период потребан да се разградиве материјали ресорбују из коштаних дефеката у које су имплантирани.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

5.1. УЗОРАК ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ ЖИВОТИЊА

У експерименту су коришћени бели пацови соја *Wistar* (160 животиња), мушког пола, старости 6-8 недеља, што представља време интензивног раста, развоја и минерализације коштаног ткива експерименталних животиња. Просечна телесна маса износила је 120 грама. Животиње су гајене у лабораторијским условима на константној температури и нормалном режиму исхране као и нормалном дневно-ноћном ритму.

Животиње су подељене у 7 група: 6 експерименталних група - коју су чиниле 144 животиње и 1 контролна група, коју је чинило 16 животиња (табела 7)

Табела 7. Дистрибуција животиња у односу на тестиране материјале

	Група	Имплантирани материјал	Број животиња
1.	експериментална 1	Apexit	24
2.	експериментална 2	EndomethasoneN	24
3.	експериментална 3	Јодоформ цемент	24
4.	експериментална 4	АН plus	24
5.	експериментална 5	Roeko Seal	24
6.	експериментална 6	Fuji IX gp	24
7.	контролна	/	16

По шест животиња из сваке експерименталне групе као и по четири животиње из контролне групе жртвоване су након 15, 30, 60 и 90 дана од имплантације материјала (табела 8).

Табела 8. Дистрибуција животиња у односу на период опсервације

Време жртвовања	Експерименталне подгрупе (по 6 животиња)	Експерименталне подгрупе (по 4 животиње)
15 дана	A15, E15, J15, AX15, P15, Ф15	K15
30 дана	A30, E30, J30, AX30, P30, Ф30	K30
60 дана	A60, E60, J60, AX60, P60, Ф60	K60
90 дана	A90, E90, J90, AX90, P90, Ф90	K90

5.2. ТЕСТИРАНИ МАТЕРИЈАЛИ

У експерименту је тестирано шест материјала за дефинитивно пуњење канала корена зуба (табела 9).

Табела 9. Материјали употребљени у експерименту.

Назив материјала	Произвођач	Група материјала
<i>Apexit</i>	<i>Vivadent</i> , Лихтенштајн	на бази калцијум хидроксида
<i>EndomethasoneN</i>	<i>Septodont</i> , Француска	на бази еугената и цинк оксида
<i>Јодоформ цемент</i>	ДЦА лабораторије, Србија (јодоформ прах) Галеника а.д., Србија (фосфатни цемент)	на бази цинк оксида
<i>AH plus</i>	<i>Dentsply DeTrey</i> , Немачка	на бази пластичних смола
<i>Roeko Seal</i>	<i>Roeco</i> , Немачка	на бази пластичних смола
<i>Fuji IX gp</i>	<i>GC corporation</i> , Јапан	на бази гласјономер цемената

5.3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПОСТУПАК

Истраживање је обављено на Институту за биомедицинска истраживања Медицинског факултета у Нишу и на Институту за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Нишу. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Медицинског факултета у Нишу (решење бр. 01 3797).

Све животиње су припремљене за интервенцију пре медикацијом *Diazepam*-а у дози 0,5 милилитра по животињи и анестезирањем Кетамин хидрохлоридом (*Ketamidol 10% Richter Pharma AG*, Аустрија) у дози 0,1 ml/100g телесне масе. После припреме, код свих животиња је формиран артефицијални дефект у мандибули између медијалне линије и форамена ментале са леве стране. Промер дефекта препарисаног стерилним челичним фисурним борером износио је 1,4 mm а његова дубина 1,6 mm (*FIZIODISPENZER SURGIC XT*).

Тако направљен дефект остављен је да спонтано зараста код животиња контролне групе, док је код животиња експерименталних група испуњаван одговарајућим оптурационим материјалом (табела 8).

Након предвиђеног времена, животиње су жртвоване прекомерном дозом анестетика (кетамин хидрохлорид). Коштани узорци доње вилице направљени ресекцијом у вестибуло – оралном правцу садржали су део дефекта и околне кости (слика 1). Претходно испрани у физиолошком раствору (слика 2), узорци су фиксирани у 10% пуферисаном формалину, испрани дестилованом водом а затим декалцификовани хемијским путем. За декалцинацију је коришћена 10% мравља киселина а време декалцинације је трајало између 24 и 72 сата, након чега су узорци испирани у текућој води. После дехидрације у алкохолу, урађено је калупљење и сечење препарата микротомом (*HISTORANGE*) дебљине 2 μ m.



Слика 1. Коштани узорак доње вилице добијен ресекцијом



Слика 2. Узорци у физиолошком раствору

Препарати су бојени хематоксилин – еозин методом и микроскопски анализирани светлосним микроскопом *BX50 (Olimpys, Japan)* опремљеним дигиталном камером *Leica DFC 295*.

Испитивани су следећи хистоморфолошки параметри: степен инфламативног ћелијског одговора, степен фиброваскуларне пролиферације и реакција удаљене кости. Добијени подаци класификовани су применом модификоване семиквантитативне скале као: 0 – одсуство, 1 - слабо, 2 - умерено и 3 – изражено (94).

Утврђиван је и степен ресорпције примењеног ендодонтског материјала, а добијени подаци класификовани су применом модификоване семиквантитативне скале као: 0 – одсуство, 1 – присуство (89).

Добијени подаци су унесени у посебно креирану базу података, а потом статистички обрађени.

5.4. МЕТОДЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА

Унос, табеларно и графичко приказивање података обављено је коришћењем *MS Office Excel* програма. Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички. Статистички прорачуни су вршени програмом СПСС верзија 20. Добијени резултати су приказани табеларно и графички уз текстуални коментар.

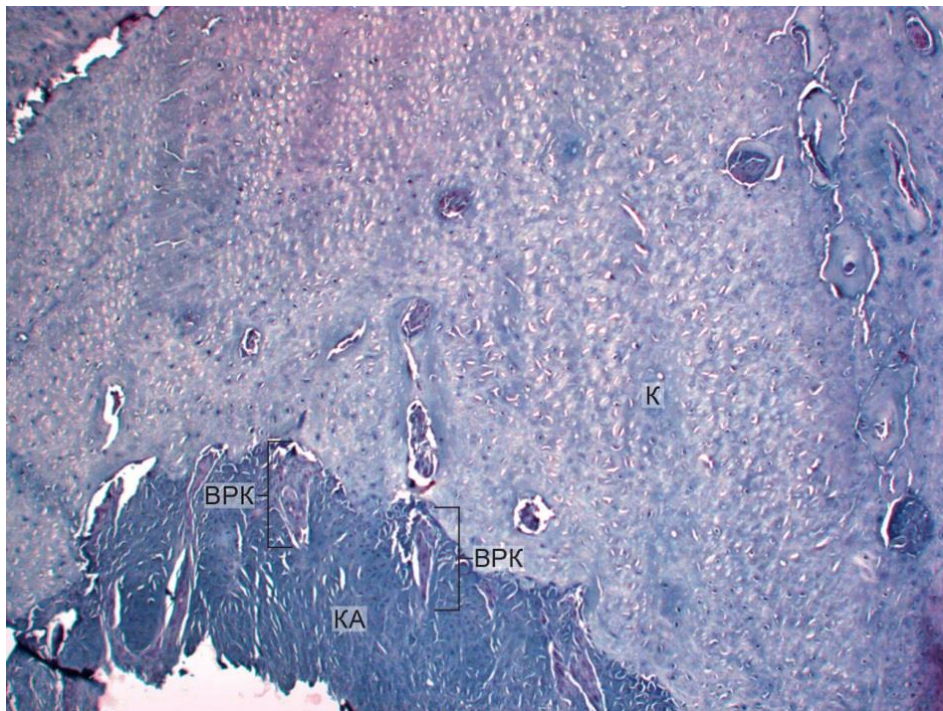
Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених резултата: апсолутни и релативни бројеви (%) као и вредности рангова. Анализирање разлике суме рангова између група вршено је непараметријским *Kruskal-Wallis* тестом, док је за даљу анализу између две групе употребљаван *Mann-Whitney U* тест. Статистичка хипотеза тестирана је на нивоу сигнификантности за ризик од $\alpha = 0,05$, тј. разлика међу узорцима сматра се значајном ако је $p < 0,05$.

6. РЕЗУЛТАТИ

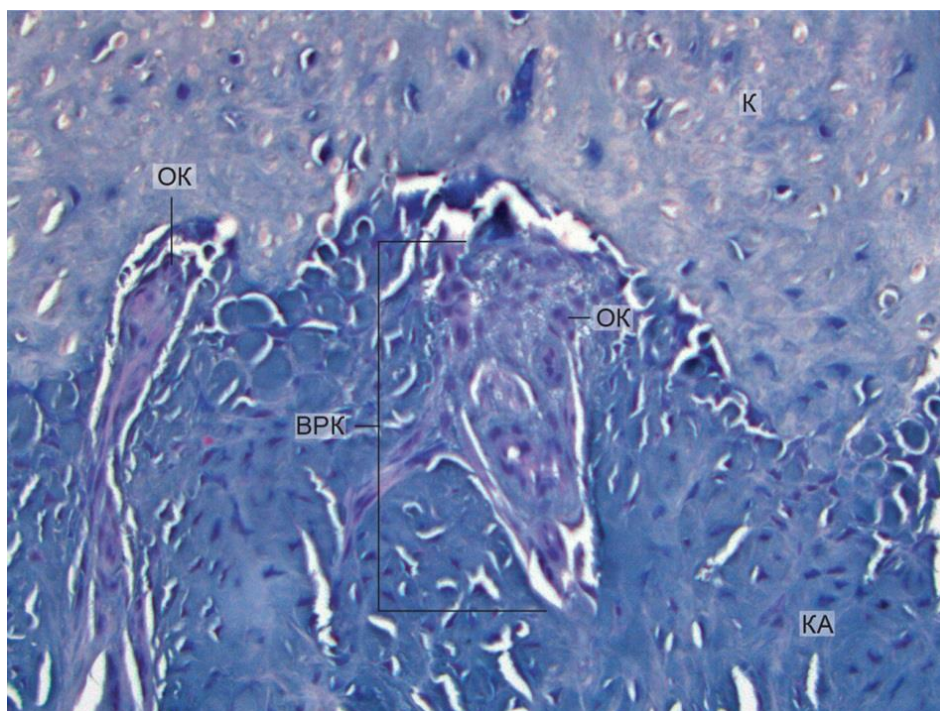
6.1. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ КАЛЦИЈУМ ХИДРОКСИДА (*APEXIT*)

Добијени резултати представљени су на сликама 3-7, табелама 10-13 и графикама 1.

Петнаест дана после имплантације свеже замешаног *Apexit*-а уочава се рани калус ресорптивне природе, тј. фиброваскуларно везивно ткиво са умереним бројем ћелија хроничне неспецифичне инфламације (слика 3). У околини експерименталног дефекта, дубље у кости се запажају микроморфолошке промене у виду проширених Фолкманових и Хаверсових канала и присуство фиброваскуларног везивног ткива. Уочава се присуство активних остеобласта, док су остеокласти ретки, неупадљиви и локализовани на периферији калуса (слика 4).

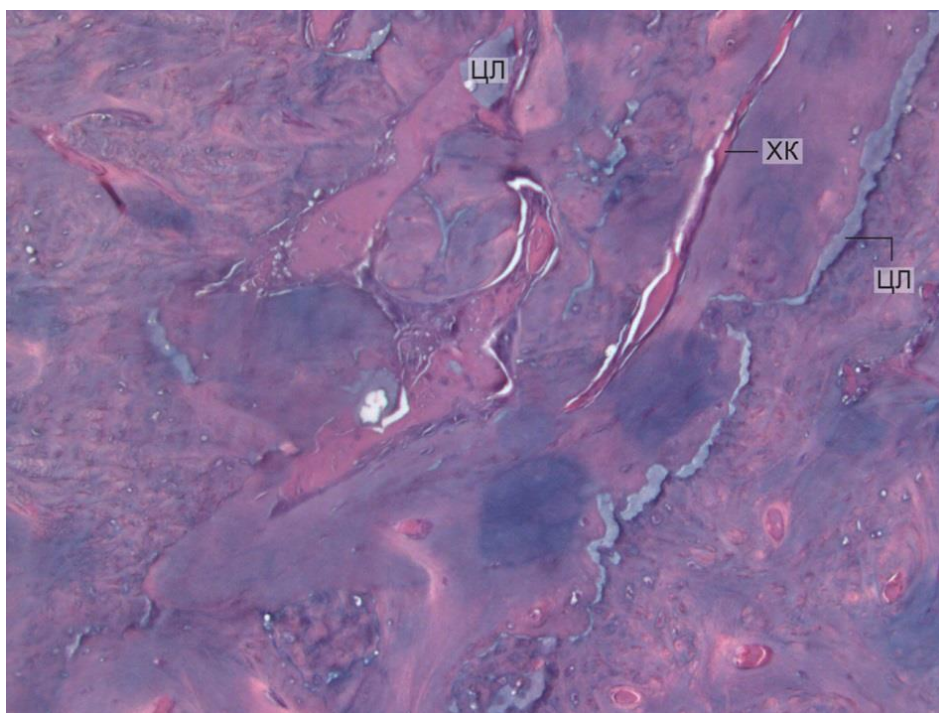


Слика 3. Експериментални период од 15 дана (*Apexit*). Рани калус (КА) унутар шупљине експерименталног дефекта у присном физичком односу према околној кости (К). Присуство васкуло-ресорпционих конуса (ВРК) на периферији калуса (степен фиброваскуларне пролиферације - изражен (3)) (ХЕ, x200).



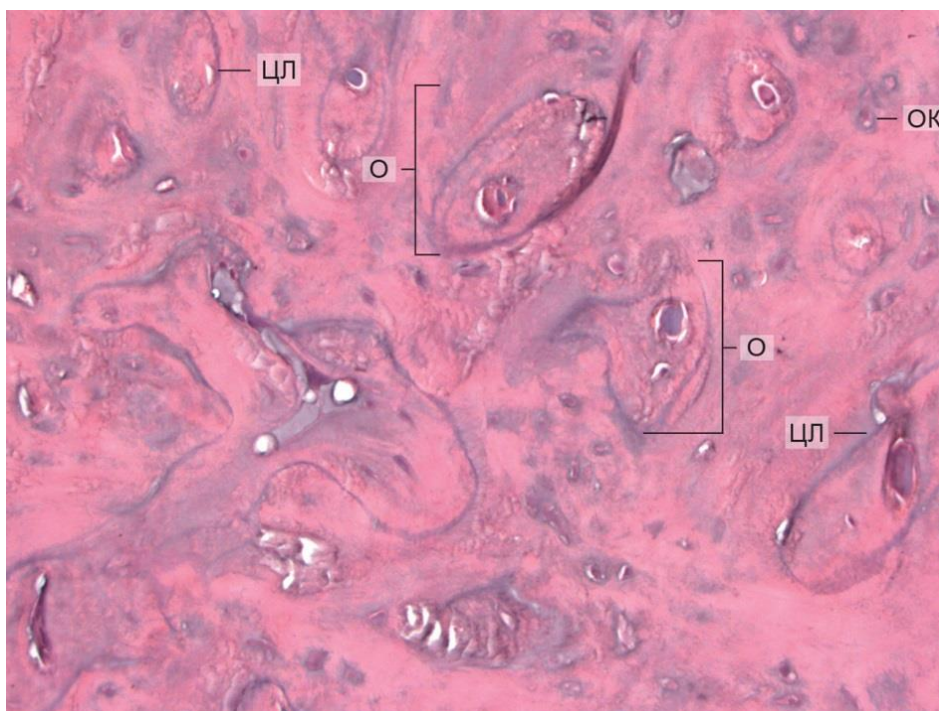
Слика 4. Експериментални период од 15 дана (*Apexit*). Периферија калуса (КА) унутар шупљине експерименталног дефекта у присном физичком односу према околној кости (К) посредством остеокласта (ОК) на „широј” страни васкуло-ресорпционог конуса (ВРК) (степен фиброваскуларне пролиферације – изражен (3)) (ХЕ, x400).

Тридесетог дана од имплантације *Apexit*-а, запажа се смањење волумена калуса. Уочава се остеосинтетска активност остеобласта са синтезом новоизграђеног коштаног ткива. Остеоцити се налазе у проширеним лакунама са ободом појачане базофилије. Промене се запажају у ширем региону од експерименталног дефекта у виду већих депозита екстрацелуларног матрикса различите величине и облика (линеарно-пукотинасте, широке, ситнозрнасте, аморфне). Цементне линије на границама остеона су проширене, а ендосоалне комуникације у виду Фолкманових и Хаверсових канала су дилатиране (слика 5). Лакуне остеоцита су проширене са појачано базофилном реакцијом.



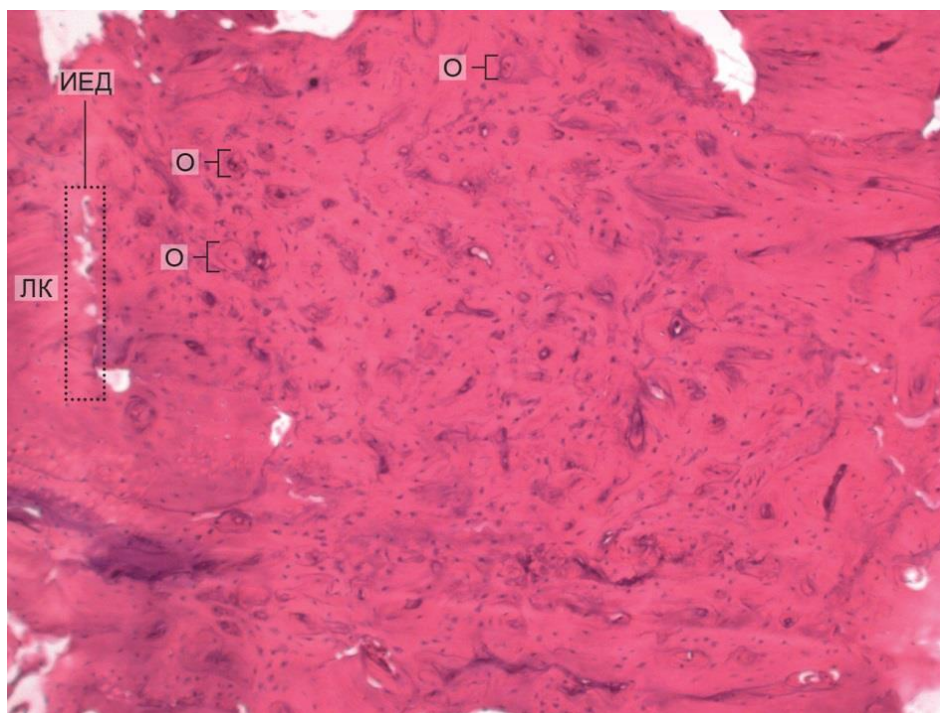
Слика 5. Експериментални период од 30 дана (*Apexit*). Комбинација лакунарне промене цементних линија (ЦЛ) и проширења ендоосеалних целина (Фолкманових и Хаверсових канала (ХК)) у коштаном ткиву удаљеном од ивице дефекта (степен реакције удаљене кости - изражен (3)) (ХЕ, x200).

После 60 дана од имплантације *Apexit*-а уочава се формирање ламеларне кости. Новонастала кост се одликује широким таласастим интерстицијалним ламелама, као и местимичним већим депозитима екстрацелуларног матрикса на нивоу цементних линија. Остеони су релативно великог пречника. Запажена је неуједначена минерализација и редукција васкуларне компоненте. Уочава се постепена ремоделација кости (слика 6).



Слика 6. Експериментални период од 60 дана (*Apexit*). Присуство бројних крупних остеона (О), развојених широким интерстицијалним ламелама, наглашених граничних цементних линија (ЦЛ), са остеоцитима (ОЦ) у лакунама овалног облика (степен реакције удаљене кости - умерен (2)) (ХЕ, x400).

Деведесет дана након имплантације *Apexit*-а, уочава се *restitutio ad integrum*. Експериментални кавитет је у потпуности испуњен новонасталим коштаном ткивом. Остеони су мањег дијаметра, са мањим бројем концентричних ламела, чије спољашње границе чине цементне линије са појачано базифилном реакцијом (слика 7).



Слика 7. Експериментални период од 90 дана (*Apexit*). Нагли прелаз организације коштаног ткива по типу остеона (О) према ламеларној кости (ЛК) у околини представља ивицу некадашњег експерименталног дефекта (ИЕД) (фиброваскуларна пролиферација- одсутна (0), заостатак имплантираног материјала – одсутан (0)) (ХЕ, x200).

На табелама 10, 11, 12 и 13 приказани су резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације, реакције удаљене кости и заостатка имплантираног материјала између иницијалног, транзитивних и финалног стања у групи где је тестиран материјал *APEXIT*. Графикон 1 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 10. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода за материјал *Apexit*

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	5	83.3	6	100.0	6	100.0
Слаб	0	0	1	16.7	0	0	0	0
Умерен	6	100.0	0	0	0	0	0	0
Изражен	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 20.857 p < 0.001*

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код материјала на бази калцијум хидроксида (*Apexit*) после 15 дана био је умерен код свих шест животиња. После 30 дана, инфламативни одговор је био слаб код једне а одсутан код 5 експерименталних животиња. После 60 и 90 дана од имплантације, код свих тестираних животиња овај одговор је изостао (табела 10).

Разлика степена инфламативног одговора између иницијалног, транзитивних и финалног стања показала се статистички значајном ($\chi_{Kw}^2=20.857$, $p<0.001$).

Табела 11. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода за материјал *Apexit*

Фиброваск пролиф.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	5	83.3	6	100.0
Слаба	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0
Умерена	2	33.3	5	83.3	0	0	0	0
Изражена	4	66.7	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 20.888; p < 0.001*

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код материјала на бази калцијум хидроксида (*Apexit*) после 15 дана био је умерен код две а изражен код четири експерименталне животиње. После 30 дана фиброваскуларна пролиферација је код пет животиња била умерена а код једне слаба. Одсуство фиброваскуларне пролиферације је запажено код пет животиња 60. дана, док је код једне она оцењена као слаба. После деведесет дана од имплантације код свих тестираних животиња фиброваскуларна пролиферација је била одсутна (табела 11).

Разлика степена фиброваскуларне пролиферације између иницијалног, транзитивних и финалног стања показала се статистички значајном ($\chi_{KW}^2=20.888$, $p<0.001$).

Табела 12. ЗАОСТАТАК ИМПЛАНТИРАНОГ МАТЕРИЈАЛА током опсервационог периода за материјал *Apexit*

Заостатак материјала	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	0	0	0	0
Присутан	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = --; $p \leq --$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Унутар експерименталних дефеката, у свим испитиваним периодима, светлосно микроскопски ни макроскопски, нису уочени остаци *Apexit*-а (табела 12). Заостатак имплантираног материјала није статистички обрађиван јер је резултат у сва четири експериментална периода био исти.

Табела 13. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода за материјал *Apexit*

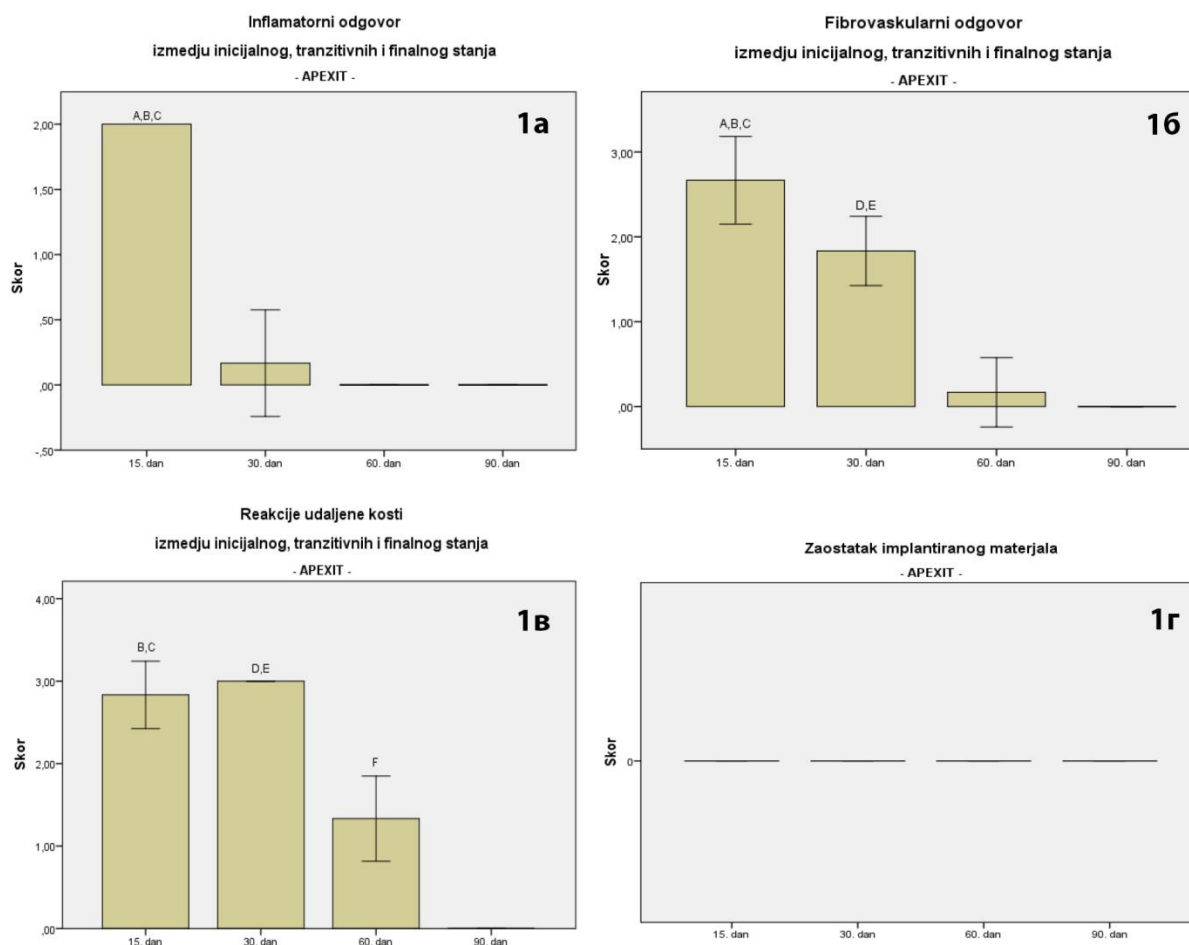
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	4	66.7	0	0
Умерена	1	16.7	0	0	2	33.3	0	0
Изражена	5	83.3	6	100.0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 21.750; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код материјала на бази калцијум хидроксида (*Apexit*) после 15 дана био је умерен код једне, а изражен код пет животиња. После 30 дана, код свих животиња је ова реакција била изражена. Слаба реакција удаљене кости се запажа код четири тестиране животиње 60. дана од имплантације, док је она код две животиње била умерена. Деведесет дана после имплантације, реакција удаљене кости је била одсутна код свих животиња (табела 13).

Реакције удаљене кости су се сигнификантно разликовале у испитиваним периодима ($\chi_{KW}^2=21.750$, $p<0.001$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 1. APEXIT група- Међувременске разлике за све одређиване параметре

1а. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 15. и 60. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$) као и између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

1б. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=2.373$, $p=0.041$), између 15. и 60. дана ($Z=3.051$, $p=0.002$), између 15. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 30. и 60. дана ($Z=3.028$, $p=0.002$) као и између 30. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$).

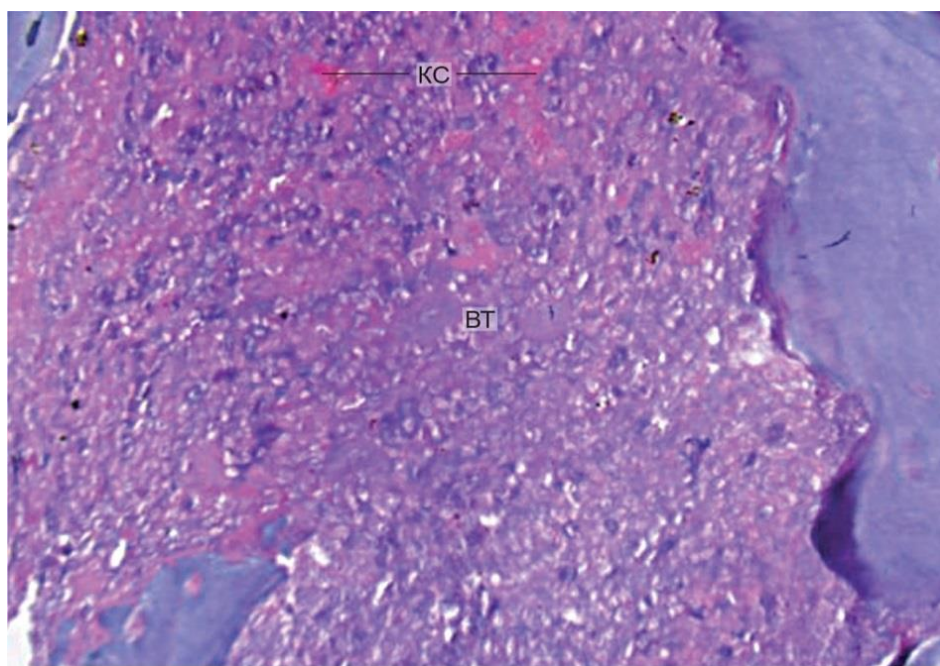
1в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=2.900$, $p=0.004$), између 15. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 30. и 60. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 30. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$) и између 60. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$).

1г. Заостатак имплантираног материјала није статистички обрађиван јер је резултат у сва четири експериментална периода био исти.

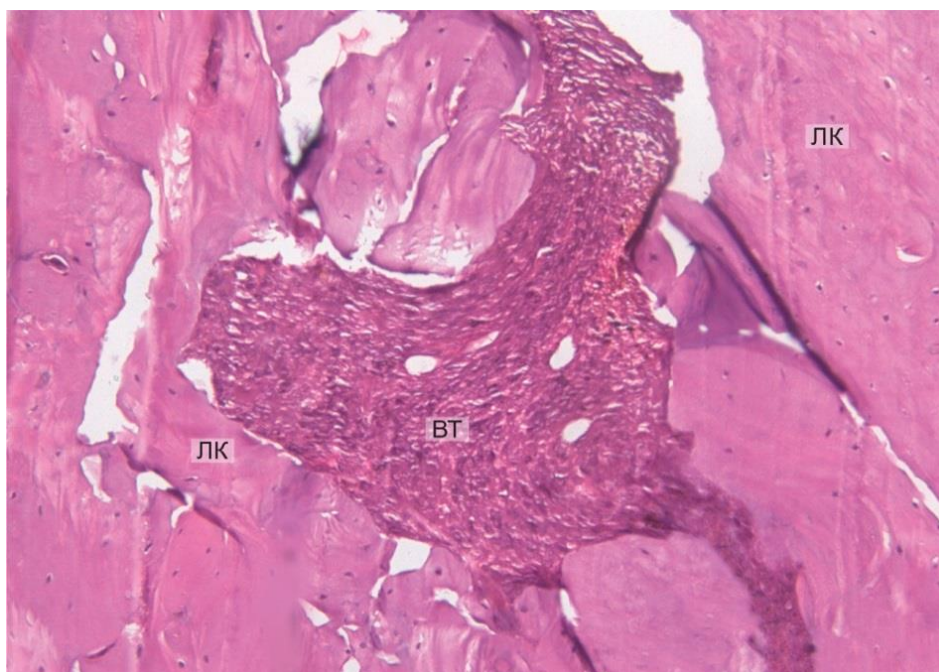
6.2. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ЦИНК ОКСИДА СА ЕУГЕНОЛОМ (*ENDOMETHASONE N*)

Добијени резултати представљени су на сликама 8-14, табелама 14-17 и графикам 2.

На месту експерименталног дефекта испуњеног *Endomethason*-ом, 15 дана после имплантације, уочавају се рани знаци коштане ресорпције, гранулационо и фиброваскуларно везивно ткиво са назначеном васкуларном компонентом, као и оскудан фибрински материјал и хронични инфламативни ћелијски инфилтрат сачињен од мононуклеара (слика 8 и 9). Кост у непосредном окружењу дефекта не показује грађу по типу остеоона. У подручју удаљеном од дефекта присутна је кост са формираним остеоцима са лако проширеним Фолкмановим и Хаверсовим каналима и израженим граничним цементним линијама на периферији остеоона.

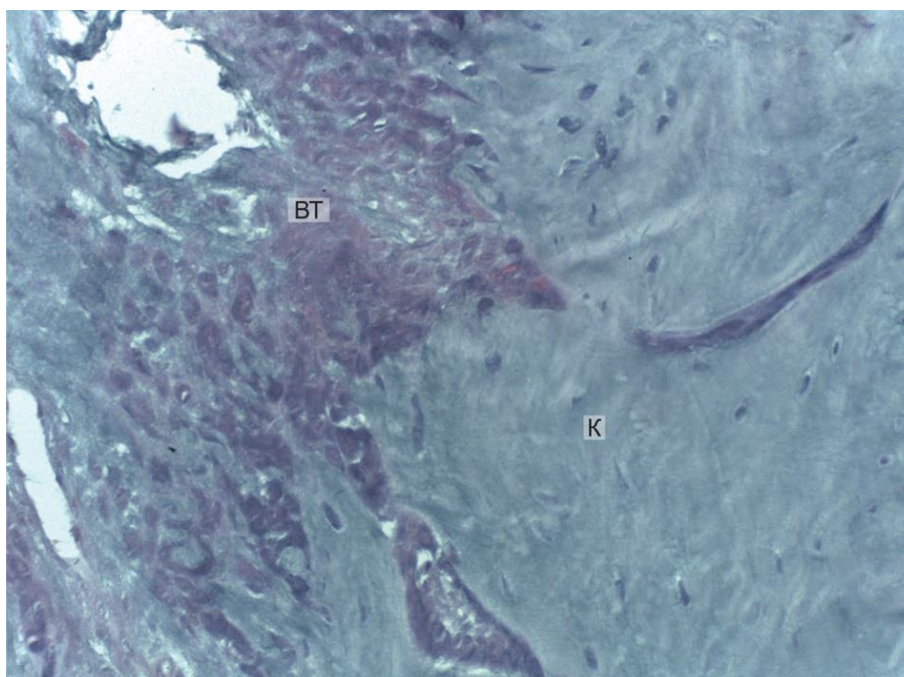


Слика 8. Експериментални период од 15 дана (*Endomethasone N*). Коштани дефект испуњен гранулационим и фиброваскуларним везивним ткивом (BT) са бројним крвним судовима (КС), оскудним фибринским материјалом и оскудним хроничним инфламативним мононуклеарним ћелијским инфилтратом сачињеним од лимфоцита и плазма ћелија (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), степен инфламативне реакције – слаб (1)) (ХЕ, x400).

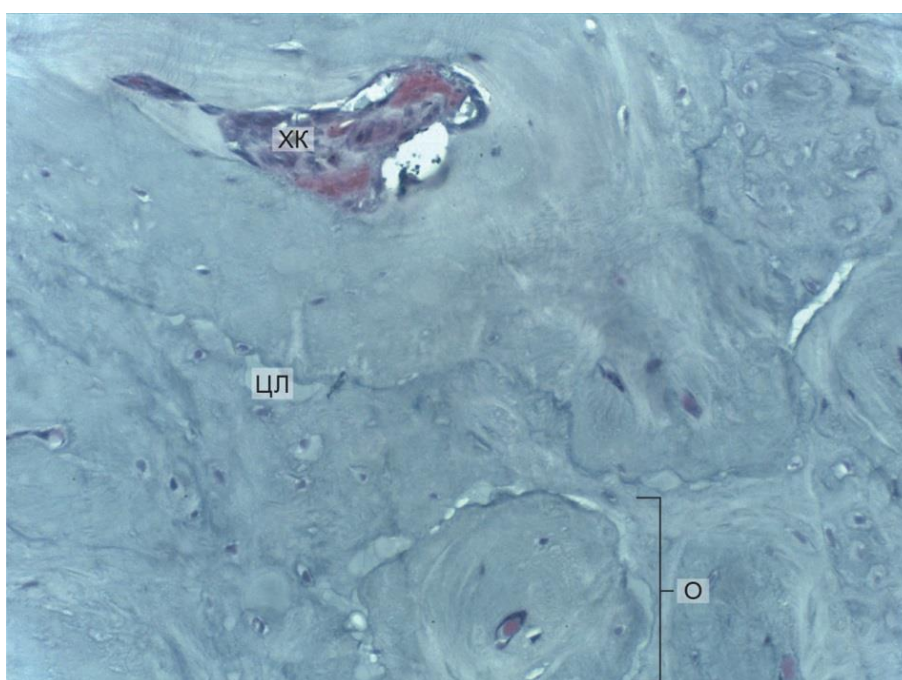


Слика 9. Експериментални период од 15 дана (*Endomethasone N*). Гранулационо и фиброваскуларно везивно ткиво (BT) са проширеним крвним судовима, окружено ламеларном кости (ЛК) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2))(ХЕ, x200).

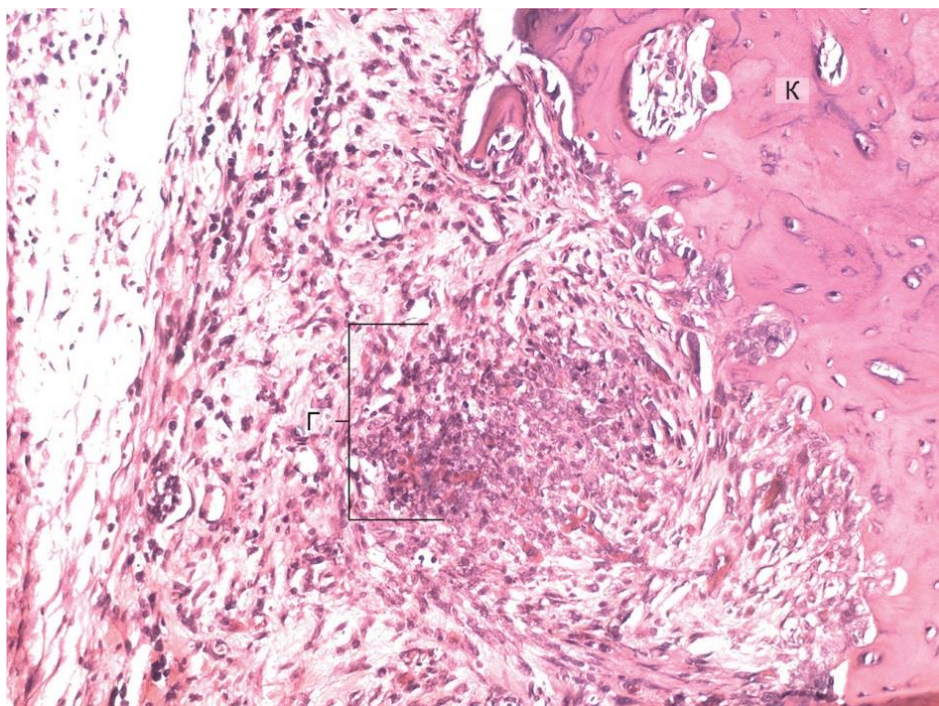
Тридесетог дана после имплантације материјала, уочава се фиброваскуларно везивно ткиво, са оскудним хроничним инфламативним ћелијским инфилтратом у виду фокуса, док је околна кост хипоцелуларна или лако хиперцелуларна без присуства Хаверсових система. Остеоцити малих хиперхроматичних једара су смештени у лако проширене лакуне. Остеобласти су малобројни, док је присуство остеокласта неупадљиво (слика 10). На местима нересорбованог материјала, испалог током обраде хистопатолошких препарата, запажају се празни простори. Даље од експериментално начињеног дефекта, према дубини кости, уочава се ламеларна кост са добро формираним већим остеоцима, проширених Хаверсових и Фолкманових канала. У остеоцима се запажају проширене интерстицијалне ламеле, а остеоцити су смештени у лакуне овалних контура. Граничне цементне линије су базофилне, проширене, ситнозрнастог до аморфног изгледа (слика 11). У једном случају (1 од 6) је уочена циновско ћелијска реакција на стране тело (слика 12).



Слика 10. Експериментални период од 30 дана (*Endomethasone N*). Дефект испуњен фиброваскуларним везивним ткивом (BT) у присном контакту са хипоцелуларна до лако хиперцелуларном околном кости (K) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2)) (ХЕ, х400).

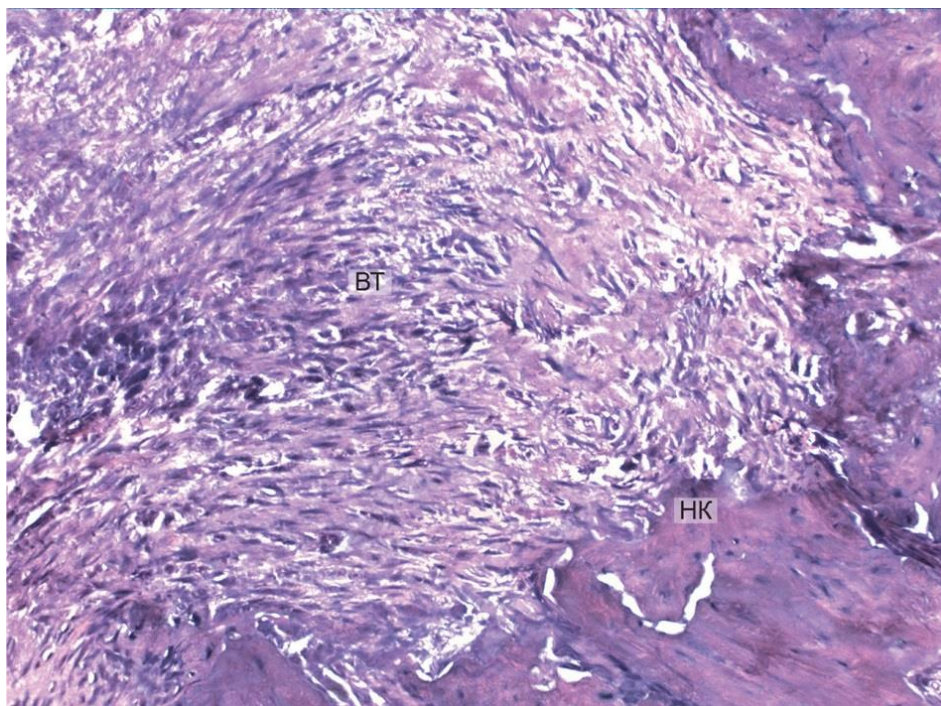


Слика 11. Експериментални период од 30 дана (*Endomethasone N*). Кост удаљена од експерименталног дефекта са добро формираним већим остеоцима (O) и дилатираним Хаверсовим каналима (XK), док су граничне цементне линије наглашене (ЦЛ) (степен реакције удаљене кости – изражен (3)) (ХЕ, х400).



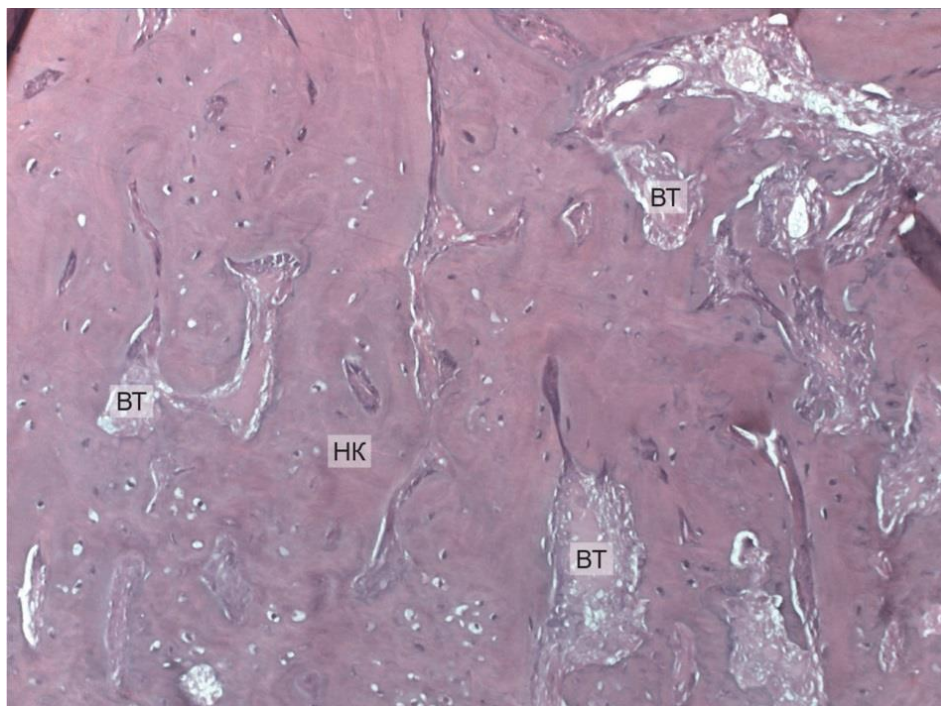
Слика 12. Експериментални период од 30 дана (*Endomethasone N*). Гранулационо ткиво са „грануломом” (Г) и околном реактивно измењеном кости (К) (степен инфламативне реакције – изражен (3)) (ХЕ, x200).

Шездесетог дана након имплантације, на месту експерименталног дефекта уочавају се зрело колагено фиброзно везивно ткиво и знаци зарастања са ретком депозицијом младог коштаног ткива. Гранулационо ткиво је зрело са присутним фокалним slabим до умереним хроничним мононуклеарним запаљењским ћелијским инфилтратом (слика 13). У делу меког ткива локализованог у артифицијално препарисаном дефекту виде се знаци његове трансформације у морфологију калуса, са појавом остеобласта на његовој периферији. У том региону коштаног ткива показује линеарну ламеларну организацију, чија ундулантна пропација прати контуре експерименталног дефекта, представљајући контраст у односу на остатак кости нормалне грађе, која није била укључена у експерименталну процедуру.



Слика 13. Експериментални период од 60 дана (*Endomethasone N*). Зрело фиброзно везивно ткиво (BT) са оскудним хроничним мононуклеарним запаљењским ћелијским инфилтратом и новоформирано коштано ткиво (НК) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), степен инфламативне реакције – слаб (1)) (ХЕ, x200).

Деведесет дана након имплантације материјала у препарисан дефект у коштаном ткиву, се запажа остеоплазија и формирање трабекула различите ширине, које су окружене остеобластима. Новоформирана кост је млада, морфолошки незрела. Није дошло до *restitutio ad integrum*, али је фокално ремоделовање коштаног ткива интензивно (слика 14). Фиброзно везивно ткиво је фокално распоређено и редуковано.



Слика 14. Експериментални период од 90 дана (*Endomethasone N*). Новоформирана кост (НК) са дифузно распоређеним зрелим везивним ткивом (ВТ) (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, х400).

На табелама 14, 15, 16 и 17 приказани су резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације, реакције удаљене кости и заостатка имплантираног материјала између иницијалног, транзитивних и финалног стања у групи где је тестиран материјал *ENDOMETHASON N*. Графикон 2 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 14. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода за материјал *Endomethasone N*

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаб	6	100.0	5	83.3	3	50.0	0	0
Умерен	0	0	0	0	3	50.0	0	0
Изражен	0	0	1	16.7	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 17.900; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код материјала на бази цинк оксида са еугенолом (*Endomethasone N*) после 15 дана био је слаб код свих тестираних животиња, а после 30 дана, код 5 животиња је био слаб док је код једне животиње био изражен. Шездесет дана после имплантације код три животиње је запажен слаб а код три умерен инфламативни одговор. После деведесет дана, код свих тестираних животиња инфламативни одговор је био одсутан (табела14).

Степен инфламативног одговора између иницијалног, транзитивних и финалног стања се статистички сигнификантно разликовао ($\chi_{Kw}^2=17.900$, $p<0.001$).

Табела 15. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода за материјал *Endomethasone N*

Фиброваск пролиф..	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	0	0
Слаба	0	0	2	33.3	1	16.7	6	100.0
Умерена	6	100.0	4	66.7	5	83.3	0	0
Изражена	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 14.141; $p=0.003^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код материјала на бази цинк оксида са еугенолом (*Endomethasone N*), после 15 дана био је умерен код свих експерименталних животиња. После 30 дана од имплантације степен фиброваскуларне пролиферације је био умерен код четири, а слаб код две животиње. Шездесетог дана је степен фиброваскуларне пролиферације био умерен код пет, а слаб код једне животиње, док је 90. дана код свих животиња био слаб (Табела15).

Разлика степена фиброваскуларне пролиферације између иницијалног, транзитивних и финалног стања показала се статистички значајном ($\chi_{Kw}^2=14.141$, $p=0.003$).

Табела 16. ЗАОСТАТАК ИМПЛАНТИРАНОГ МАТЕРИЈАЛА током опсервационог периода за материјал *Endomethasone N*

Заостатак материјала	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	6	100.0	6	100.0
Присутан	6	100.0	6	100.0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 23.000; p ≤ 0.001*

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

У прва два експериментална периода (15 и 30 дана), унутар експерименталних дефеката макроскопски је запажено присуство или мањи остаци употребљеног материјала за оптурацију трепанационог кавитета. У друга два експериментална периода (60 и 90 дана), макроскопски и светлосно микроскопски, примењени оптурациони материјал није уочен (табела 16).

Заостатак имплантираног материјала се значајно разликовао током испитиваних периода ($\chi_{KW}^2=23.000$, $p<0.001$).

Табела 17. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода за материјал *Endomethasone N*

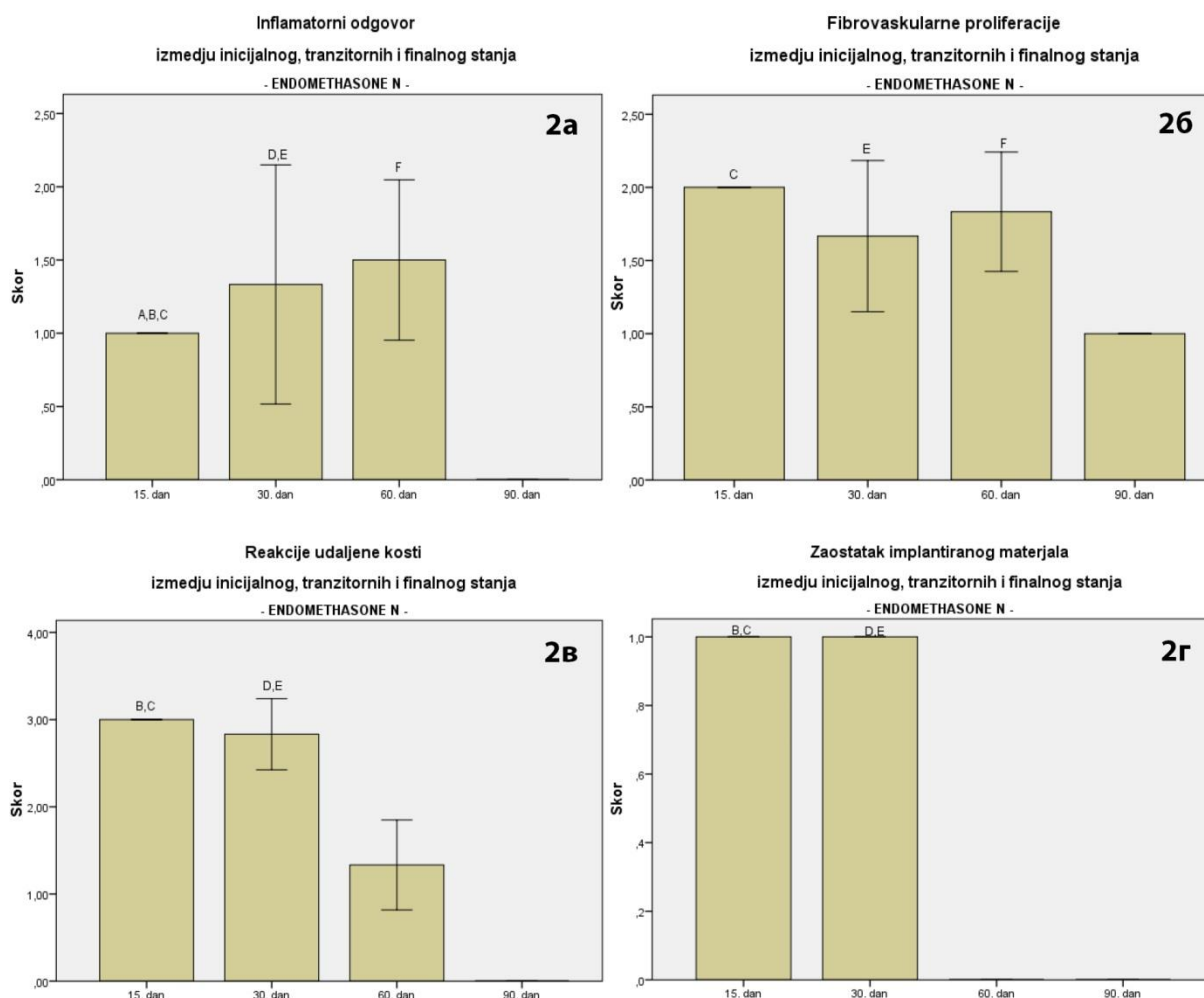
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одеутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	4	66.7	0	0
Умерена	0	0	1	16.7	2	33.3	0	0
Изражена	6	100.0	5	83.3	0	0	0	0

Kruskal Wallis.(N=6, df=3) Chi Sqr =23.000; p ≤ 0.001*

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код материјала на бази цинк оксида са еугенолом (*Endomethasone N*) после 15 дана био је изражен код свих шест експерименталних животиња. После 30 дана од имплантације, реакција удаљене кости је била изражена код пет а умерена код једне тестиране животиње. Слаба реакције удаљене кости је запажена код четири животиње а умерена код две после 60 дана. После 90 дана није било реакције удаљене кости ни код једне експерименталне животиње (табела 17).

Реакција удаљене кости се статистички значајно разликовала у испитиваним периодима мерења ($\chi_{KW}^2=23.000$, $p<0.001$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 2. *ENDOMETHASONE N* група- Међувременске разлике за све одређиване параметре.

2а. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$) као и између 60. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.002$).

2б. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.01$), 30. и између 60. дана ($Z=2.345$, $p=0.019$), као и између 60. и 90. дана ($Z=2.803$, $p=0.005$).

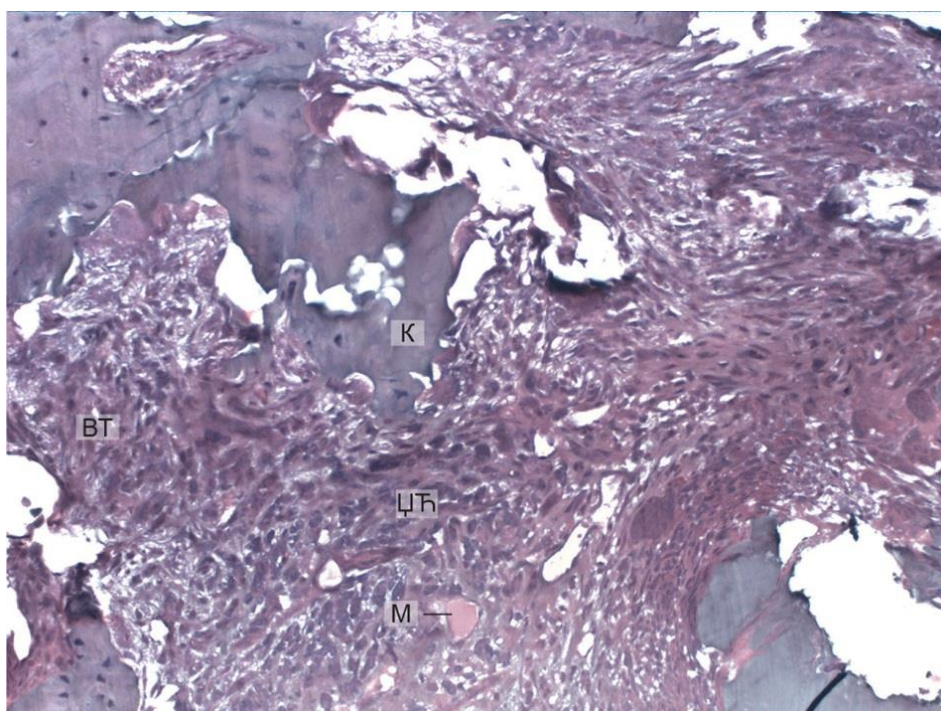
2в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 15. и 90 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), 30. и 60 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 90 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

2г. Заостатак имплантираног материјала се статистички значајно разликовао између 15. и 60 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 15. и 90 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 60 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 90 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

6.3. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ЦИНК ОКСИДА (ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ)

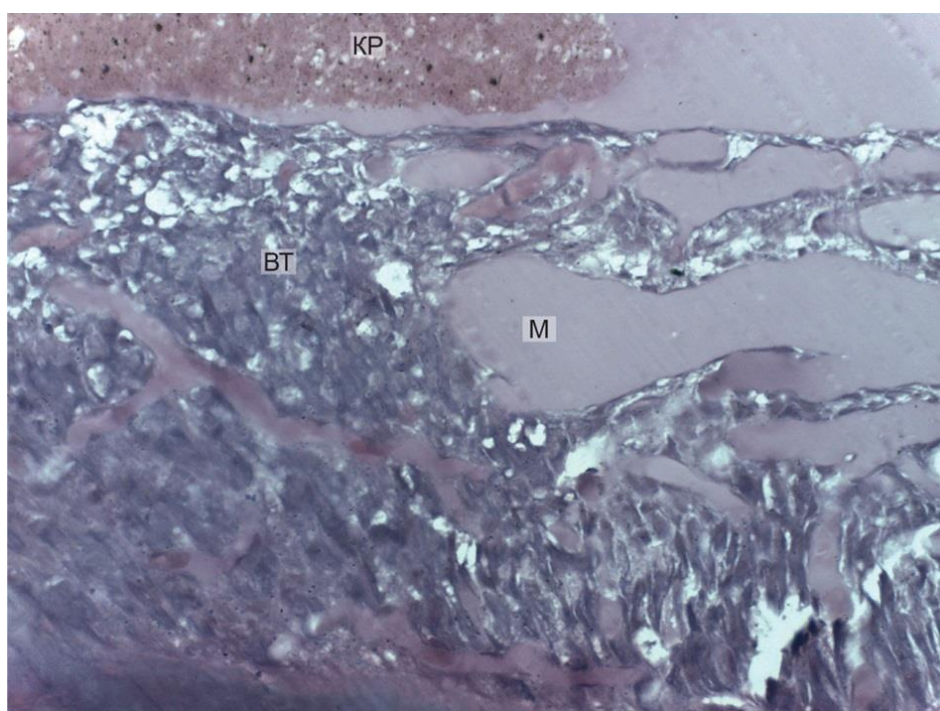
Добијени резултати представљени су на сликама 15-22, табелама 18-21 и графикону 3.

У почетној фази, 15 дана после имплантације, у пределу експерименталног дефекта уочава се младо неспецифично гранулационо ткиво са умереним до израженим лимфоцитним инфилтратом фоликуларног изгледа. Код једне животиње запажена је и ћелијска реакција по типу страног тела (слика 15). У коштаном ткиву су присутни остеобласти и ретки остеокласти, најчешће локализовани у близини материјала који се ресорбује. У околини апликованог материјала присутно је подручје свежег крварења – крвни подлив (слика 16). У непосредној близини дефекта, на граници са фиброваскуларним везивним ткивом, уочава се реаранжман коштаног ткива, формирање фиброзне кости, са редуко-

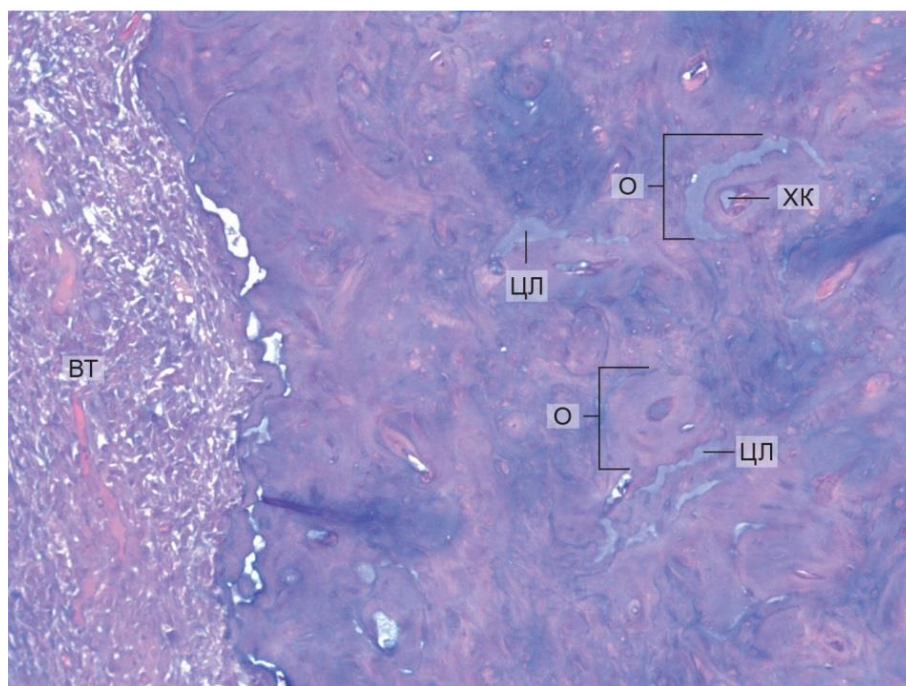


Слика 15. Експериментални период од 15 дана (*Јодоформ цемент*). Острвца заосталог материјала (М) са израженом околном циновско-ћелијском реакцијом (ЦЋ) типа страног тела, младо целуларно фиброзно везивно ткиво (ВТ) и кост у ресорпцији (К) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), заостатак материјала – присутан (1)) (ХЕ, x400).

ваним бројем остеоцита хиперхроматичних једара. Поједини остеоцити су смештени у лако проширеним лакунама и релативно су униформног распореда. На периферији експерименталног подручја запажа се надражена кост, са остеоцима већих димензија, међусобно ограниченим упадљиво проширеним базофилним цементним линијама и дилатираним Хаверсовим и Фолкмановим каналима (слика 17).

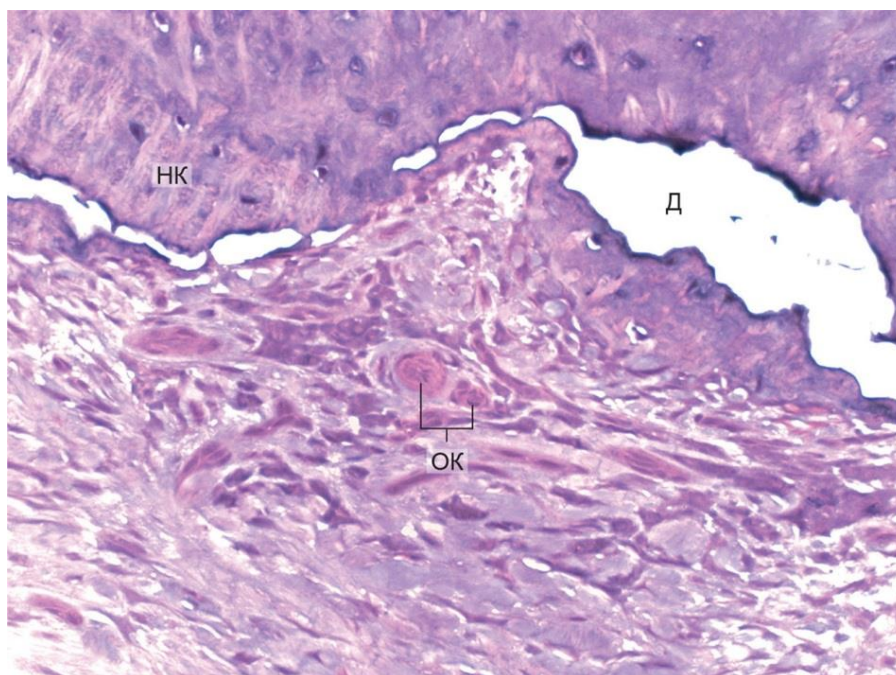


Слика 16. Експериментални период од 15 дана (*Јодоформ цемент*). Младо целуларно фиброзно везивно ткиво (BT) и свеже крварење (KP) на месту контакта са материјалом (M) у ресорпцији (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), заостатак материјала – присутан (1)) (ХЕ, x400).

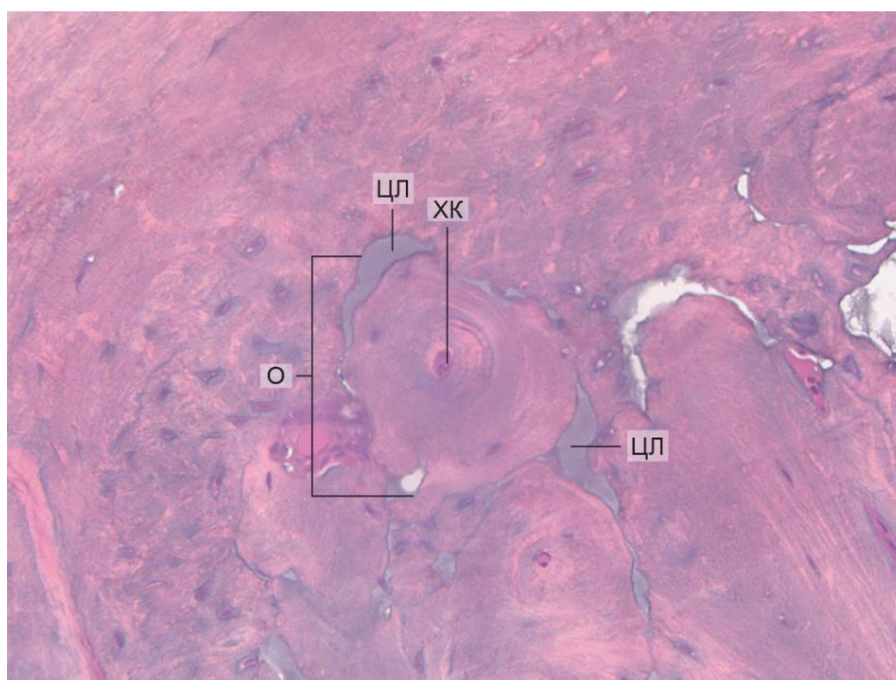


Слика 17. Експериментални период од 15 дана (*Јодоформ цемент*). Ламеларна кост са остеоцима (О) већих димензија, дилатираних Хаверсових (ХК) и Фолкманових канала, међусобно одвојених проширеним базофилним цементним линијама (ЦЛ) и целуларно фиброзно везивно ткиво (ВТ) – развојени неправилним пукотинастим дефектима (Д) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), степен реакције удаљене кости - изражен (3)) (ХЕ, х200).

Тридесетог дана од имплантације у начињеном кавитету у мандибули запажа се фиброваскуларно везивно ткиво – калус. На граници са коштаном ткивом уочавају се артефицијални пукотинасти простори, активирани остеобласти, ретки остеокласти и мањи депозити остеоида (слика 18). Места са којих је током обраде хистопатолошких препарата испао нересорбован материјал виде се као празни простори. На периферији калуса формира се незрела кост, а у дубљим партијама коштаног ткива запажају се проширени остеоци са наглашеним цементним линијама и широким Хаверсовим каналима и интерстицијалним ламелама (слика 19). Кост је неуједначене минерализације, у постепеној ремоделацији и зарастању.

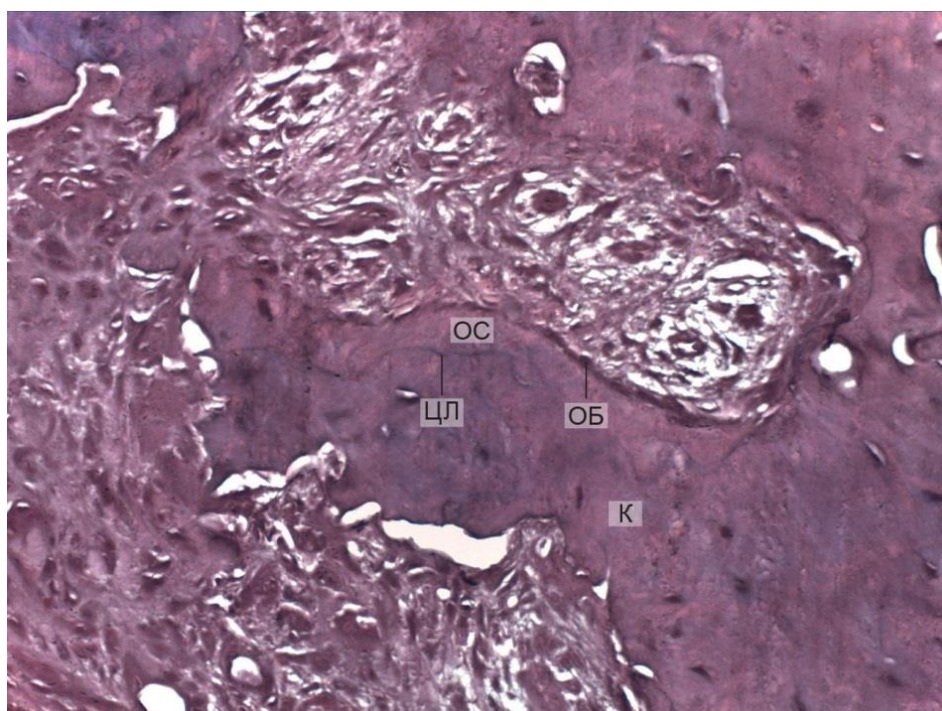


Слика 18. Експериментални период од 30 дана (*Јодоформ цемент*). Фиброваскуларно везивно ткиво (ВТ) са остеобластима (ОБ) и ретким остеокластима (ОК). Артефицијални пукотинасти простори (Д) на прелазу везивноткивне формације у новостворену кост (НК) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2)) (ХЕ, x400).

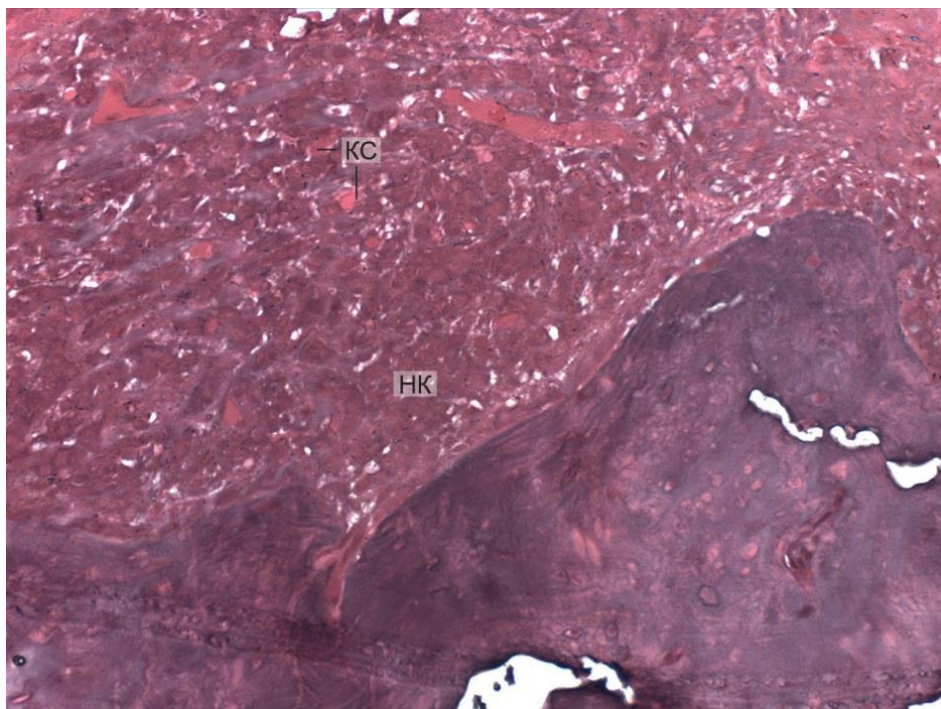


Слика 19. Експериментални период од 30 дана (*Јодоформ цемент*). Удаљена ламеларна кост са проширеним остеоцима (О) и наглашеним базофилним цементним линијама (ЦЛ) на својим ободима. Хаверсови канали (ХК) и интерстицијалне ламеле су релативно широки (степен реакције удаљене кости - изражен (3)) (ХЕ, x400)

После шездесет дана од имплантације материјала, величина калуса је смањена, док је васкуларна компонента мање наглашена. Остеосинтетска активност се интензивира. Трепанациона шупљина се попуњава незрелим новоствореним коштаном ткивом ламеларног изгледа, са широким ендостоалним структурама, остеоцима и већим уделом интерстицијалних ламела (слика 20 и 21). Процес ремоделације кости прати не-уједначена минерализација.

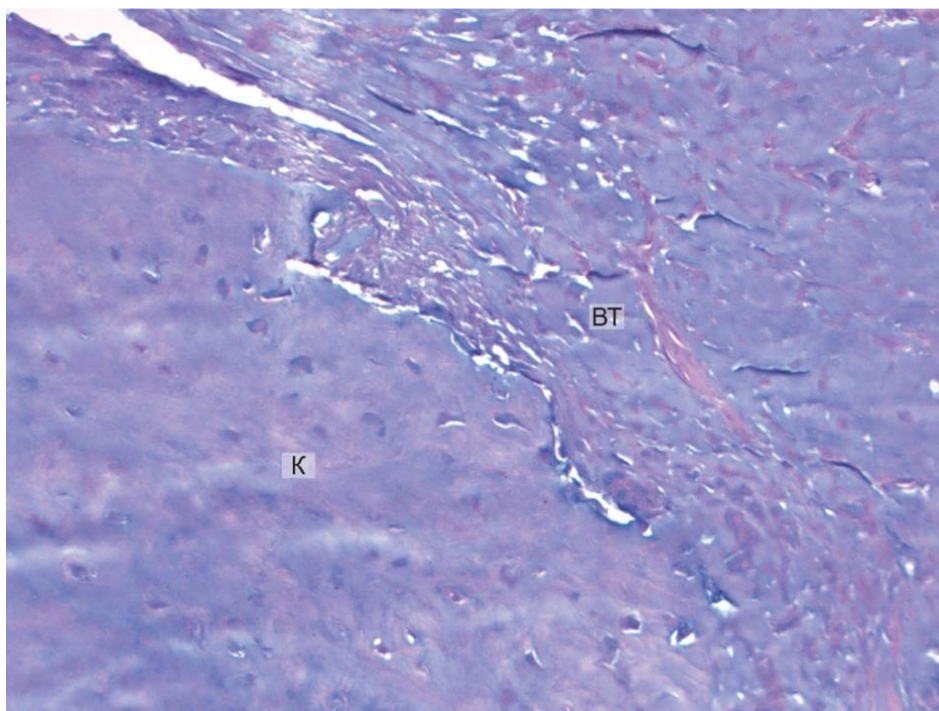


Слика 20. Експериментални период од 60 дана (*Јодоформ цемент*). Ремоделација кости. Остеобласти (ОБ) на фронту према секретованом остеоиду (ОС) који је цементном линијом (ЦЛ) одвојен од кости ламеларне грађе (К) на коју се надовезује (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, х400).



Слика 21. Експериментални период од 60 дана (*Јодоформ цемент*). Незрела кост (НК) са наглашеном васкуларном компонентом (КС) испуњава простор експерименталног дефекта (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, x200).

Деведесет дана после имплантације, присутни су морфолошки знаци зарастања. Дефект је попуњен младим коштаном ткивом, и делом и фиброзним везивним ткивом (слика 22). Само у једном анализираном узорку је дошло до потпуне рпарације- *restitutio ad integrum*, без присуства везивног ткива. Запажа се остеосинтетска активност и ремоделација кости. Кост је више ламеларног типа са ретким пределима организације по типу остеоона.



Слика 22. Експериментални период од 90 дана (*Јодоформ цемент*). Простор некадашњег дефекта испуњен зрелим коштаном ткивом ламеларне грађе (К) и уским појасом зрелог везивног ткива (ВТ) (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, x200).

На табелама 18, 19, 20 и 21 приказани су резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације, реакције удаљене кости и заостатка имплантираног материјала између иницијалног, транзитивних и финалног стања у групи где је тестиран материјал ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ. Графикон 3 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 18. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода за материјал Јодоформ цемент

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	5	83.3	6	100.0
Слаб	0	0	5	83.3	1	16.7	0	0
Умерен	2	33.3	1	16.7	0	0	0	0
Изражен	4	66.7	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr =20.884; p ≤ 0.001*

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; Chi Sqr – вредност HI kvadrat testa; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код материјала на бази цинк оксида (*Јодоформ цемент*) после 15 дана био је изражен код четири а умерен код две тестиране животиње. После 30 дана од имплантације инфламативни одговор је био слаб код пет а умерен код једне животиње. Инфламативни одговор је изостао код пет а био слаб код једне животиње 60. дана након имплантације. После деведесет дана, инфламативни одговор је био одсутан код свих тестираних животиња (табела 18).

Степен инфламативног одговора између иницијалног, транзитивних и финалног стања се статистички сигнификантно разликовао у ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ групи ($\chi_{KW}^2=20.884$, $p<0.001$).

Табела 19. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода за материјал Јодоформ цемент

Фиброваск пролиф.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	1	16.7
Слаба	1	16.7	2	33.3	5	83.3	5	83.3
Умерена	5	83.3	4	66.7	1	16.7	0	0
Изражена	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 11.634; p=0.003*

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; Chi Sqr – вредност HI kvadrat testa; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код материјала на бази цинк оксида (*Јодоформ цемент*) после 15 дана био је умерен код пет, а слаб код једне експерименталне животиње. После 30 дана, код две животиње је уочен слаб а код четири умерен степен фиброваскуларне пролиферације. Код пет животиња је степен фиброваскуларне пролиферације био слаб а код једне умерен 60. дана од имплантације. У последњем опсервационом периоду (90 дана) слаба фиброваскуларна пролиферација је уочена код пет животиња, док је код једне животиње била одсутна (табела 19).

Разлика у степену фиброваскуларне пролиферације између испитиваних периода показала се статистички значајном ($\chi_{кв}^2=11.634$, $p=0.003$).

Табела 20. ЗАОСТАТАК ИМПЛАНТИРАНОГ МАТЕРИЈАЛА током опсервационог периода за материјал Јодоформ цемент

Заостатак материјала	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	6	100.0	6	100.0
Присутан	6	100.0	6	100.0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 23.000; $p \leq 0.001$ *

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

У прва два експериментална периода (15 и 30 дана), унутар експерименталних дефеката макроскопски је запажено присуство или мањи остаци употребљеног материјала за оптурацију трепанационог кавитета. У друга два експериментална периода (60 и 90 дана), макроскопски и светлосно микроскопски примењени оптурациони материјал није уочен (табела 20).

Заостатак имплантираног материјала се значајно разликовао током испитиваних периода ($\chi_{кв}^2=23.000$, $p<0.001$).

Табела 21. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода за материјал Јодоформ цемент

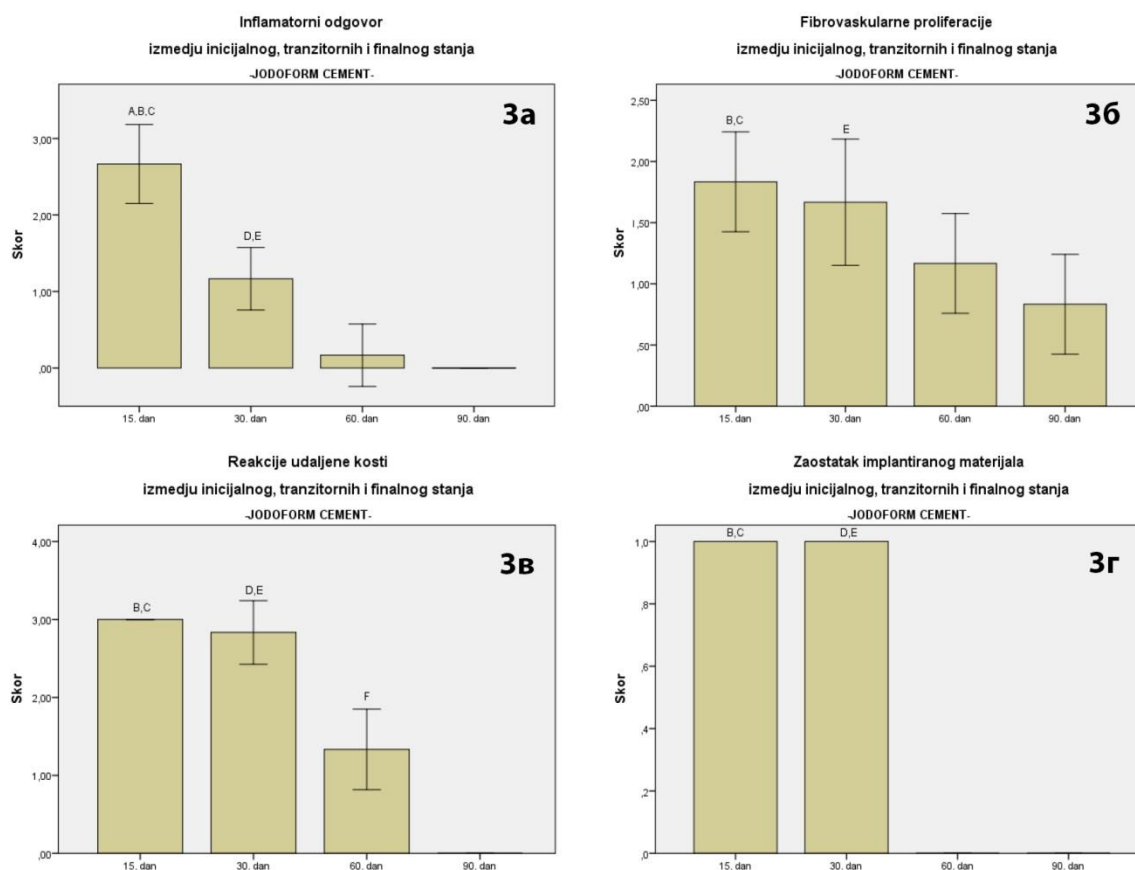
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	4	66.7	0	0
Умерена	0	0	1	16.7	2	33.3	0	0
Изражена	6	100.0	5	83.3	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 21.705; $p \leq 0.001$ *

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код материјала на бази цинк оксида (*Јодоформ цемент*) после 15 дана је био изражен код свих тестираних животиња. После 30 дана реакција је била изражена код пет а умерена код једне експерименталне животиње. Степен реакције удаљене кости је 60. дана био слаб код четири, а умерен код две животиње. После 90 дана од имплантације, код свих тестираних животиња, реакција удаљене кости је изостала (табела 21).

Реакција удаљене кости се статистички значајно разликовала у испитиваним периодима мерења ($\chi_{кв}^2=21.705$, $p<0.001$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 3. ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ група- Међувременске разлике за све одређиване параметре

3а. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=2.900$, $p=0.004$), између 15. и 60. дана ($Z=3.052$, $p=0.002$), између 15. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 30. и 60. дана ($Z=2.762$, $p=0.006$), између 30. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$).

3б. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=2.211$, $p=0.027$), између 15 и 90. дана ($Z=2.762$, $p=0.006$), као и између 30. и 90. дана ($Z=2.373$, $p=0.018$).

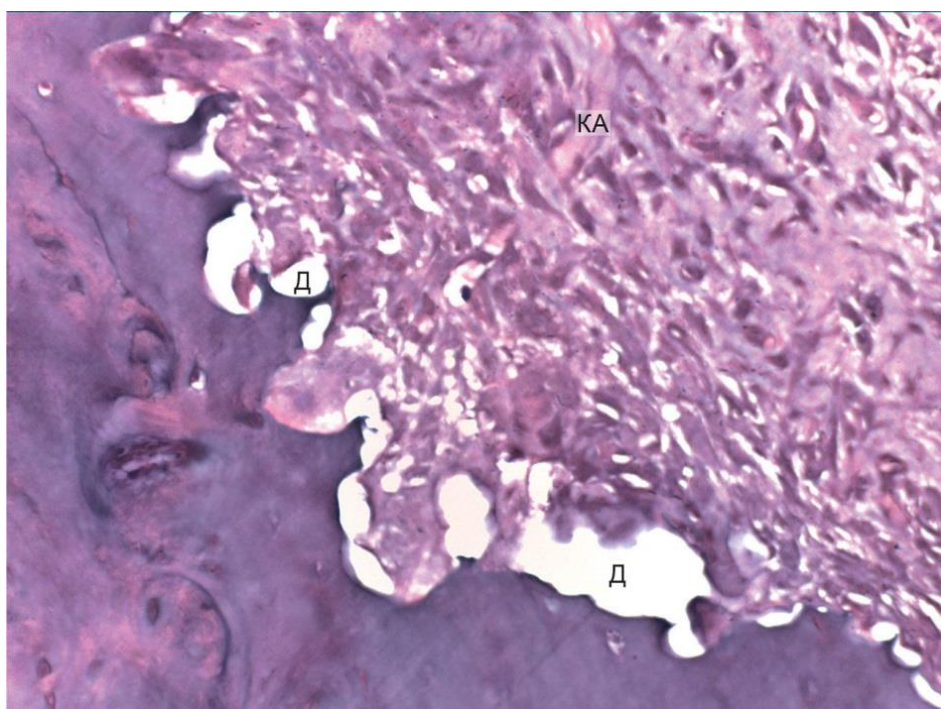
3в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60 дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 15. и 90 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 60 дана ($Z=2.900$, $p=0.004$), између 30. и 90 дана ($Z=3.207$, $p=0.001$) и између 60. и 90 дана ($Z=3.146$, $p=0.002$).

3г. Заостатак имплантираног материјала се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 60. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$) и између 30. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

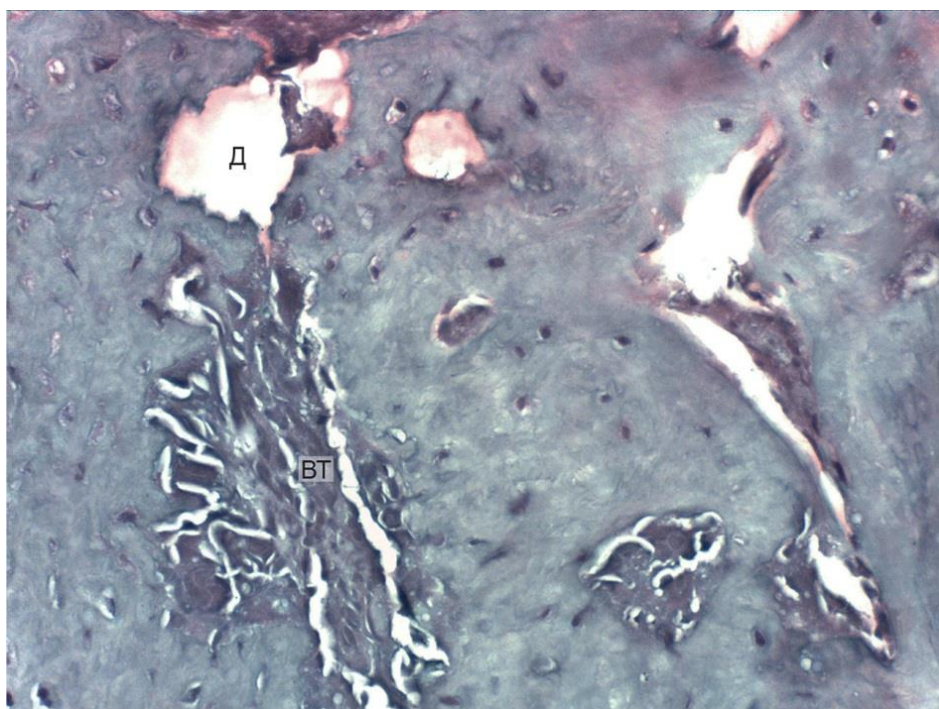
6.4. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ПЛАСТИЧНИХ СМОЛА (*AH PLUS*)

Добијени резултати представљени су на сликама 23-29, табелама 22-25 и графикону 4.

Петнаестог дана после имплантације, на месту нересорбованог материјала запажају се дефекти и фиброваскуларно везивно ткиво по типу калуса са умереним присуством ћелијских елемената хроничне неспецифичне инфламације. Присутан рани калус је ресорптивне природе (слика 23 и 24). Део коштаног ткива који није био захваћен експерименталном процедуром показивао је реактивне морфолошке промене у виду изражених граничних цементних линија у зони удаљеној од дефекта, проширене Хаверсове и Фолкманове канале, као и изражену базофилију по ободу остеоцитних лакуна са заобљавањем њихових контура и лаким проширењем лакунарног простора.

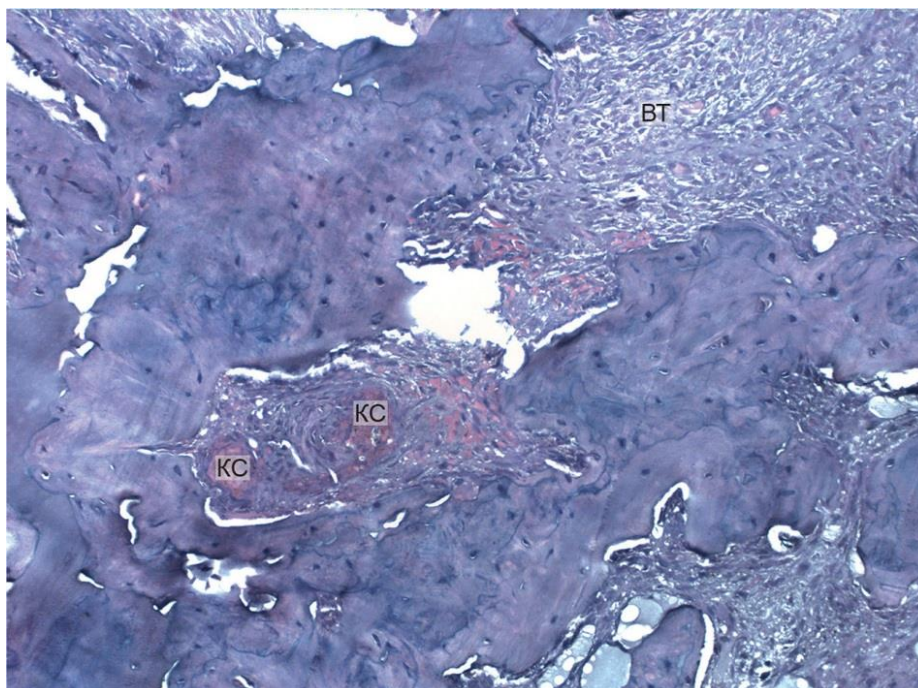


Слика 23. Експериментални период од 15 дана (*AH Plus*). Фиброваскуларно везивно ткиво (рани калус) (КА), артифицијални празни простори (Д) и оскудан инфламативни мононуклеарни ћелијски инфилтрат (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), степен инфламативног одговора – слаб (1)) (ХЕ, x400).

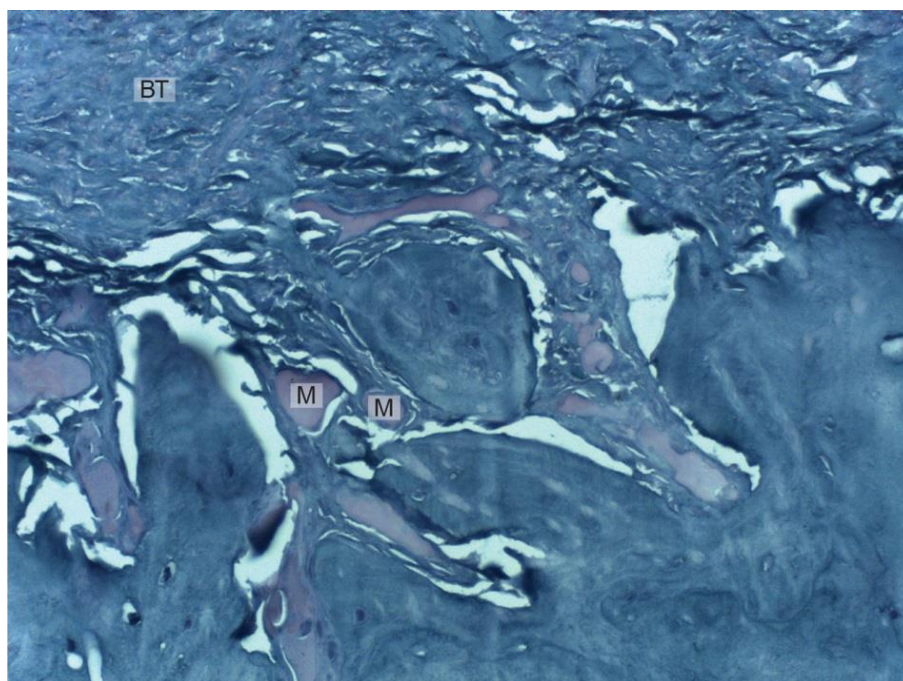


Слика 24. Експериментални период од 15 дана (*AH Plus*). Празни простори (Д) на месту оптурационог материјала, делом попуњени младим фиброзним везивним ткивом (ВТ) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2)) (ХЕ, x400).

Тридесетог дана после имплантације, запажа се смањење волумена фиброваскуларног везивног ткива на рачун новостворене кости која не показује грађу по типу остеона (слика 25). Поред регенерације, у коштаном ткиву се уочава и процес ремоделације. Местимично се запажају фрагменти заосталог материјала окружени везивним ткивом, остеобластима и ретким остеокластима (слика 26). Реактивност удаљеног коштаног ткива (до 2mm) огледа се у појачаној базофилности и цементних линија на граници остеона, као и лакунарном проширењу дела екстрацелуларног матрикса између остеона и интерстицијалних ламела. Хаверсови канали су повећаног дијаметра.

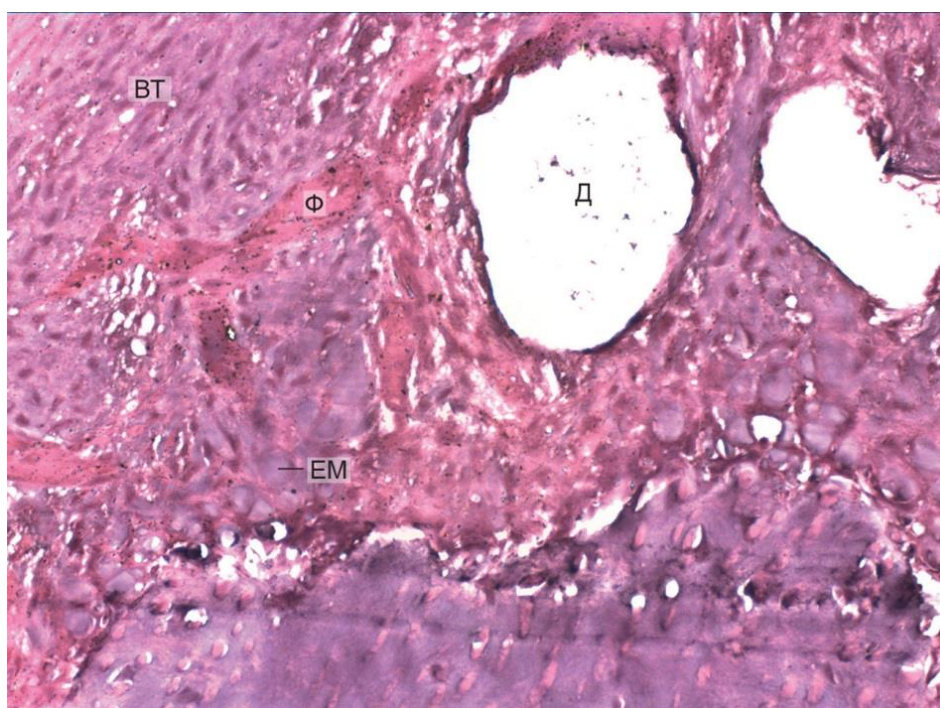


Слика 25. Експериментални период од 30 дана (*AH Plus*). Пролиферација фиброваскуларног везивног ткива (BT) са фокално наглашеном васкуларном компонентом (КС) и новонастало коштано ткиво без система остеоона (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2)) (ХЕ, x200).

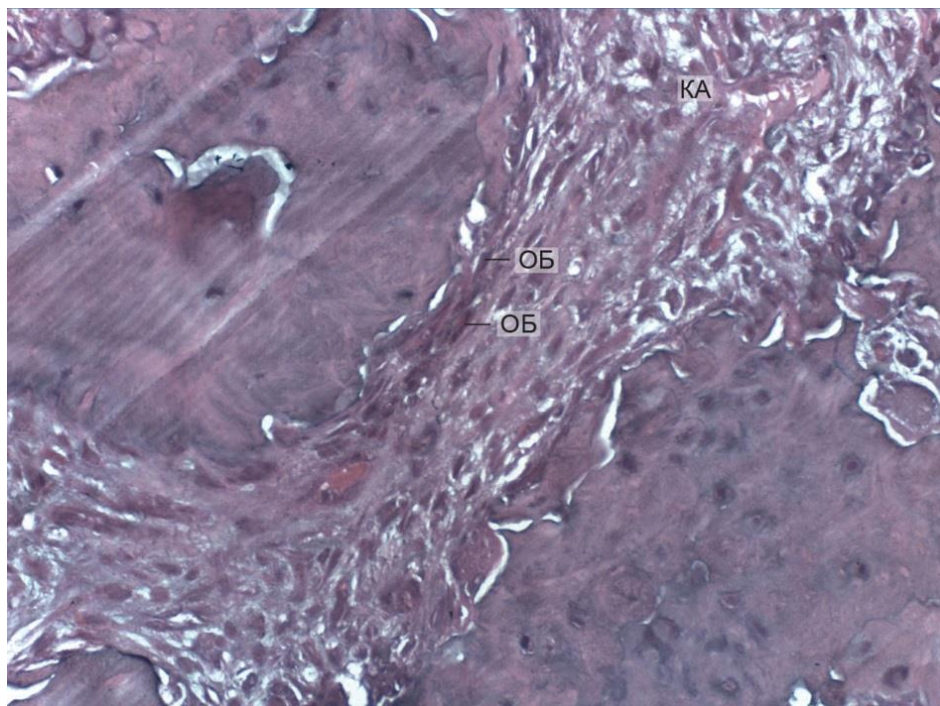


Слика 26. Експериментални период од 30 дана (*AH Plus*). Острвца заосталог материјала (М) окружена фиброваскуларним везивним и коштаном ткивом (BT) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), заостатак материјала – присутан (1)) ХЕ, x400).

Шездесет дана после имплантације, запажа се неуједначена минерализација и постепена ремоделација са смањењем васкуларне компоненте која је и даље присутна (слика 27). Простор експерименталног дефекта је смањен и већим делом испуњен младим, морфолошки незрелим коштаном ткивом а мањим делом зрелим везивним ткивом (слика 28). Коштано ткиво у ширем појасу од препарисаног дефекта показује проширење екстрацелуларног матрикса на нивоу цементних линија и релативно широке Хаверсове системе и канале.



Слика 27. Експериментални период од 60 дана (*AH Plus*). Зрело везивно ткиво (BT), фибрински ексудат (Ф) и аморфни делови екстрацелуларног матрикса кружног облика (ЕМ) дефект на месту нересорбованог материјала (Д) (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1), заостатак материјала – присутан (1)) (ХЕ, x400).



Слика 28. Експериментални период од 60 дана (*AH Plus*). Фиброзни калус (КА) и бројни остеобласти (ОБ) локализовани у реду према младом коштаном ткиву (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, x400).

Деведесетог дана од имплантације материјала у препарисан коштани дефект, процеси регенерације и ремоделације коштаног ткива су финализовани. На месту имплантације нема трагова заосталог материјала. Остеони су бројни и мањег дијаметра, са мањим бројем концентричних ламела, а по ободима се уочавају изражене граничне цементне линије базофилне реакције (слика 29).



Слика 29. Експериментални период од 90 дана (*AH Plus*). Јасна граница организације коштаног ткива по типу остеона (К) и ламеларне кости (ЛК) која представља ивицу претходног дефекта (фиброваскуларна пролиферација – одсутна (0) (ХЕ x200).

На табелама 22, 23, 24 и 25 приказани су резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације, реакције удаљене кости и заостатка имплантираног материјала између иницијалног, транзитивних и финалног стања у групи где је тестиран материјал *AH PLUS*. Графикон 4 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 22. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода за материјал *AH Plus*

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	5	83.3	6	100.0	6	100.0
Слаб	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0
Умерен	5	83.3	0	0	0	0	0	0
Изражен	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 20.314; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност $HI kvadrat testa$; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код материјала на бази пластичних смола (*AH Plus*) после 15 дана био је умерен код пет а слаб код једне тестиране животиње. После 30 дана од имплантације инфламативни одговор је био одсутан код пет, а слаб код једне животиње. Инфламативни одговор је изостао код свих тестираних животиња у последња два експериментална периода (60 и 90 дана) (табела 22).

Степен инфламативног одговора између иницијалног, транзитивних и финалног стања се статистички сигнификантно разликовао у *AH PLUS* групи ($\chi_{kw}^2=20.314$, $p<0.001$).

Табела 23. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода за материјал *AH Plus*

Фиброваск пролиф..	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	6	100.0	0	0
Умерена	5	83.3	5	83.3	0	0	0	0
Изражена	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 21.663; $p \leq 0.003^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност $HI kvadrat testa$; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код материјала на бази пластичних смола (*AH Plus*) после 15 дана је био умерен код пет, а изражен код једне експерименталне животиње. После 30 дана, код пет животиња је уочен умерен а код једне изражен степен фиброваскуларне пролиферације. Код свих шест животиња је степен фиброваскуларне пролиферације био слаб 60. дана од имплантације. У последњем опсервационом периоду (90 дана) фиброваскуларна пролиферација је била одсутна код свих тестираних животиња (табела 23).

Разлика степена фиброваскуларне пролиферације између испитиваних периода показала се статистички значајном ($\chi_{kw}^2=21.663$, $p=0.003$).

Табела 24. ЗАОСТАТАК ИМПЛАНТИРАНОГ МАТЕРИЈАЛА током опсервационог периода за материјал *AH Plus*

Заостатак материјала	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Присутан	6	100.0	6	100.0	6	100.0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 23.000; $p \leq 0.001^*$

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

У прва три експериментална периода (15, 30 и 60 дана), унутар експерименталних дефеката макроскопски је запажено присуство или мањи остаци употребљеног материјала за оптурацију трепанационог кавитета. Деведесетог дана након имплантације и макроскопски и светлосно микроскопски примењени оптурациони материјал није уочен (табела 24).

Заостатак имплантираног материјала је показао значајне разлике током испитиваних периода ($\chi_{kw}^2=23.000$, $p<0.001$).

Табела 25. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода за материјал *AH Plus*

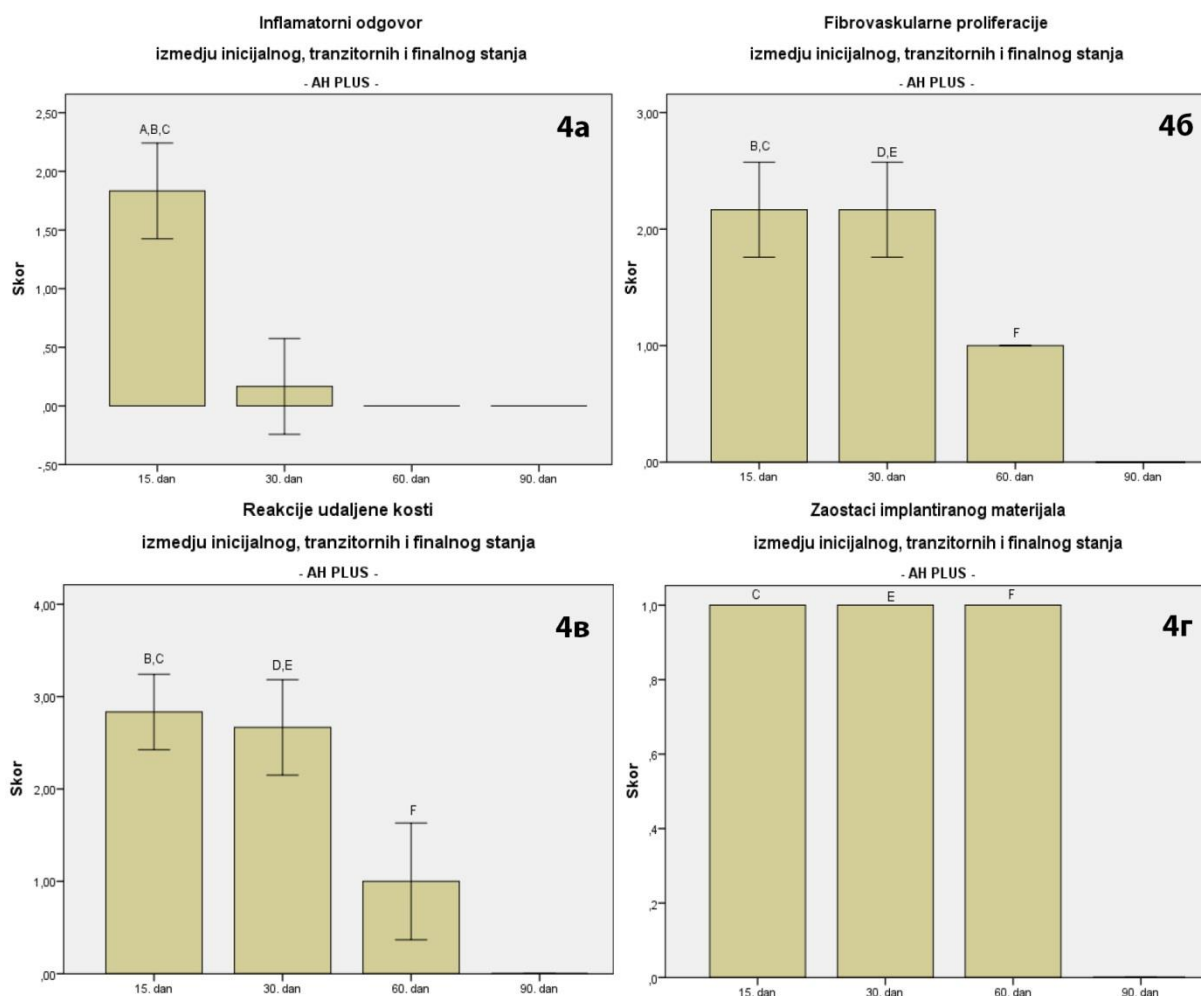
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	1	16.7	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	4	66.7	0	0
Умерена	1	16.7	2	33.3	1	16.7	0	0
Изражена	5	83.3	4	66.7	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 19.996; $p= 0.001^*$

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код материјала на бази пластичних смола (*AH Plus*) после 15 дана је био изражен код пет а умерен код једне тестиране животиње. После 30 дана реакција је била изражена код четири а умерена код две експерименталне животиње. Реакције удаљене кости је 60. дана била слаба код четири, умерена код једне и одсутна код једне животиње. После 90 дана од имплантације, код свих испитиваних животиња, реакција удаљене кости је изостала (табела 25).

Реакција удаљене кости су се статистички значајно разликовала у испитиваним периодима мерења ($\chi_{kw}^2=19.996$, $p=0.001$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 4. AH PLUS група- Међувременске разлике за све одређиване параметре

4а. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=3.028$, $p=0.002$), између 15. и 60. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 15. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$).

4б. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 15. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.006$), између 30. и 60. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 30. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$) и између 60. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

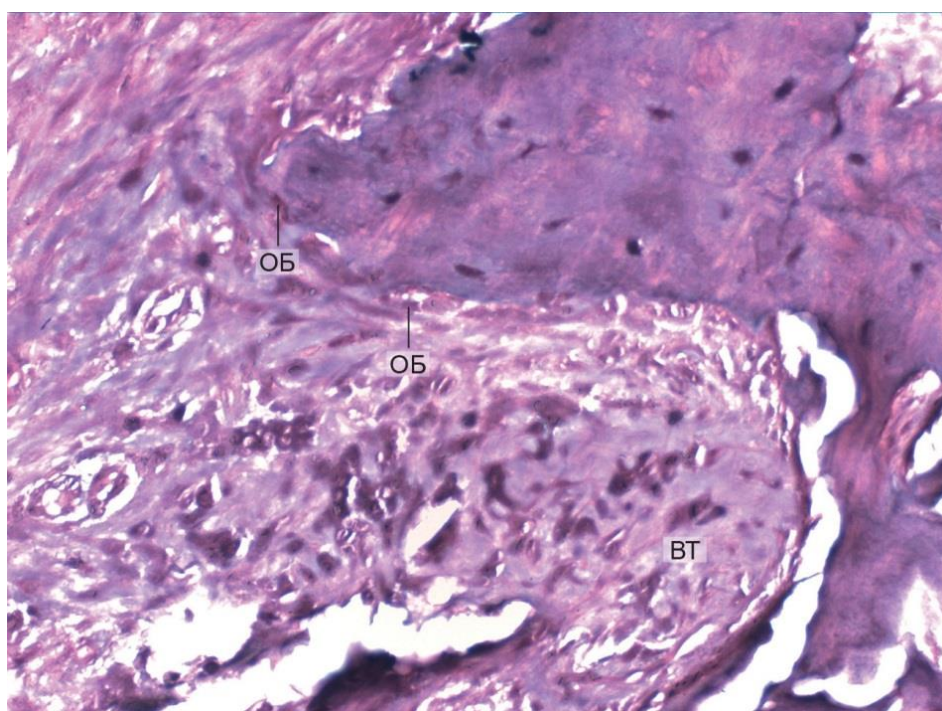
4в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=2.968$, $p=0.003$), између 15. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 30. и 60. дана ($Z=2.844$, $p=0.004$), између 30. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$) и између 60. и 90. дана ($Z=2.734$, $p=0.006$).

4г. Заостатак имплантираног материјала се статистички значајно разликовао између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$) и између 60. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

6.5. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ СИЛИКОНА (*ROEKO SEAL*)

Добијени резултати представљени су на сликама 30-34, табелама 26-29 и графикам 5.

У простору експериментално препарисаног дефекта се петнаест дана после имплантације уочава фиброваскуларно везиво ткиво у виду фиброзног калуса ресорптивне природе. Калус је грађен од мањег броја фибробласта и фиброцита, а већим делом од екстрацелуларног колагеног матрикса фибриларног и хомогеног изгледа (слика 30).

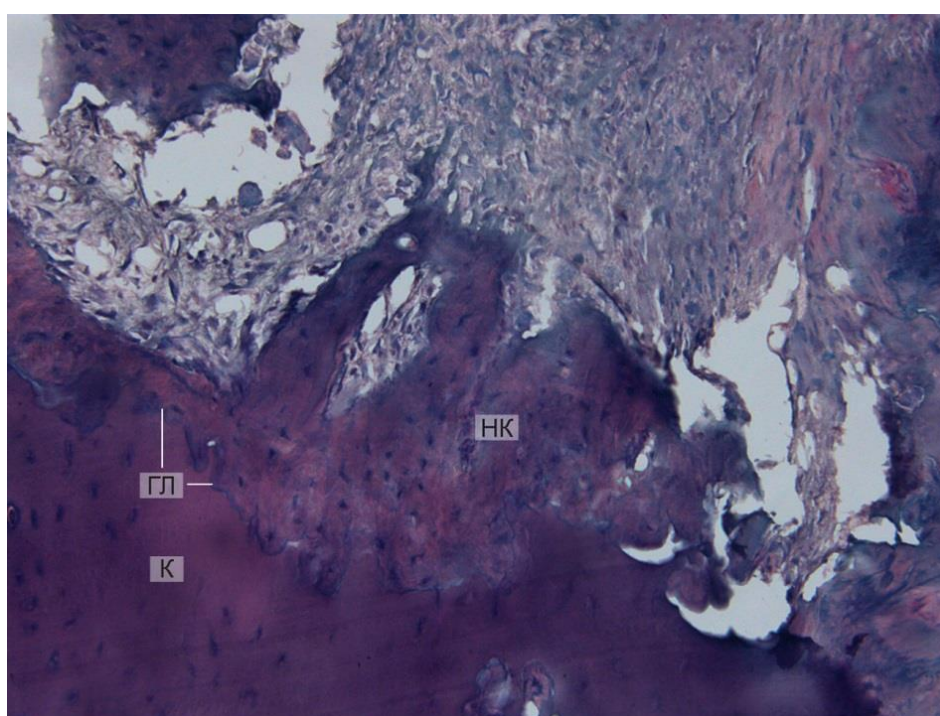


Слика 30. Експериментални период од 15 дана (*Roeko Seal*). Гранулационо ткиво (ВТ) и оскудан хронични инфламативни ћелијски инфилтрат сачињен од лимфоцита и плазмоцита. Артефицијално поремећен низ периферних остеобласта (ОБ) према коштаном зиду (степен фиброваскуларне пролиферације – изражен (3), степен инфламативног одговора – слаб (1)) (ХЕ, x400).

Запажа се слаба до умерена инфламација хроничног типа. Коштано ткиво на граници са калусом је слабије целуларно, активни остеоцити хиперхроматичних једара су смештени у лако проширеним и овалним лакунама. У коштаном ткиву опсежније површине, даље од експерименталног дефекта, уочава се низ морфолошких промена. Хаверсови системи су већих димензија, са проширеним Фолкмановим и Хаверсовим

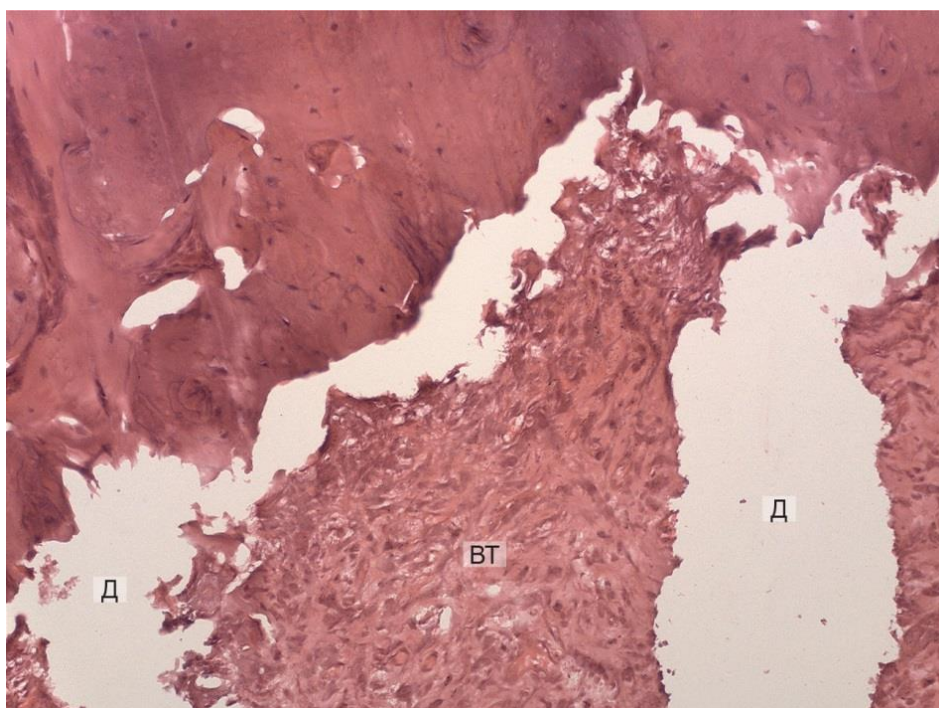
каналима. Цементне линије које одвајају остеооне од околног ткива су задебљане, аморфног до ситнозрнастог базофилног изгледа.

Тридесетог дана од имплантације, запажа се смањење волумена калуса на рачун новоствореног коштаног ткива. Уочава се замена фиброзног калуса младом незрелом кости (слика 31). Кост удаљена од дефекта показује релативно нормалну грађу са базофилно наглашеним граничним линијама остеоона и местимично са већом количином екстрацелуларног матрикса. Границе остеоона су пукотинасте, местимично проширене, ситнозрнастог и аморфног изгледа, базофилне реакције.

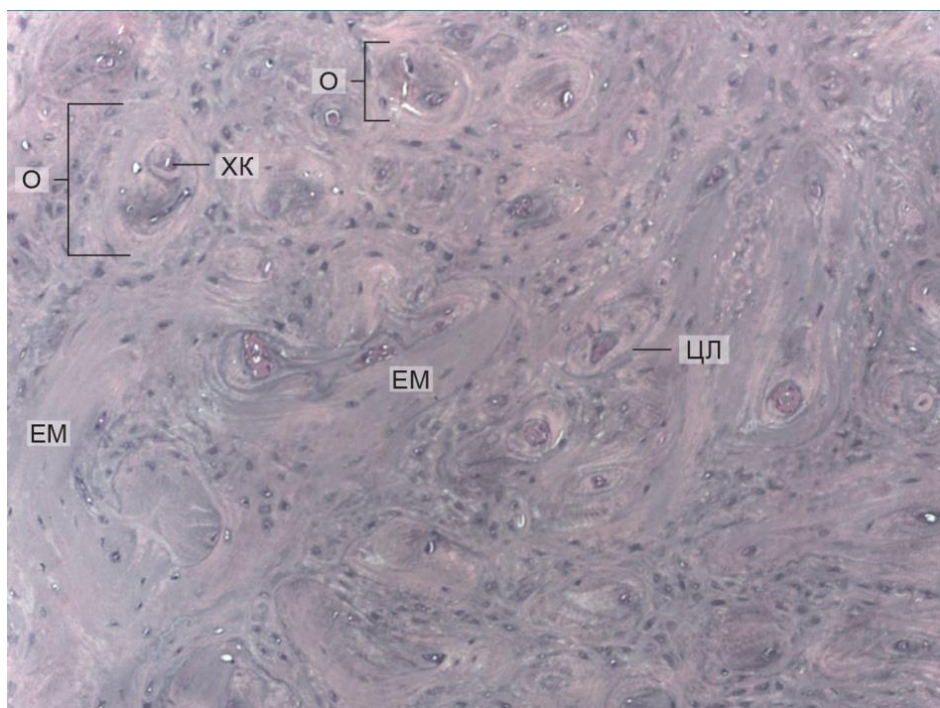


Слика 31. Експериментални период од 30 дана (*Roeko Seal*). Назначена извијугана гранична линија (ГЛ) новостворене хиперцелуларне незреле кости (НК) и зреле кости (К) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2)) (ХЕ, x200).

Шездесет дана од имплантације, на месту нересорбованог материјала уочава се дефект, делом испуњен фиброваскуларним везивним ткивом, које се наставља на младу кост без јасно формираних остеоона. Фиброваскуларно везивно ткиво је редуковано на рачун новостворене младе кости (слика 32). У ширем појасу, кост удаљена од дефекта показује нормалну микроморфологију. Остеони су крупнији са релативно широким Хаверсовим каналима и израженим цементним линијама на периферији. Појас новоствореног коштаног матрикса интерпонираног између остеоона је проширен (слика 33). Степен минерализације је неуједначен, а кост подлеже постепеној ремоделацији.

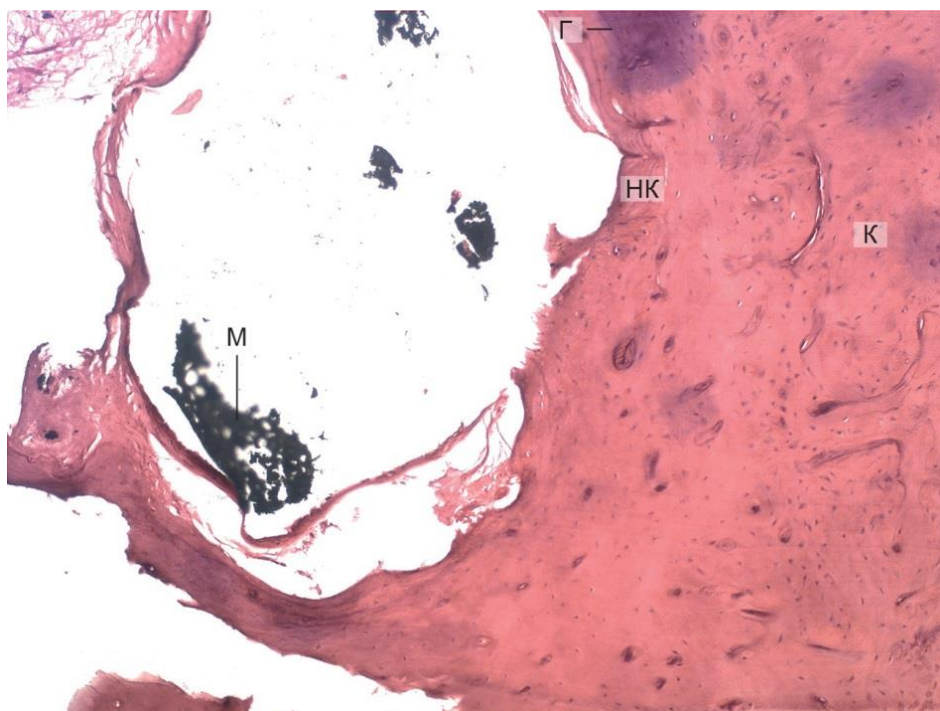


Слика 32. Експериментални период од 60 дана (*Roeko Seal*). Фиброваскуларно везивно ткиво (ВТ) и артефицијални дефект (Д) на месту нересорбованог материјала, док је околна кост без јасно формираних остеоона (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, х400).



Слика 33. Експериментални период од 60 дана (*Roeko Seal*). Ламеларна кост са ширим појасом новодепонованог екстрацелуларног коштаног матрикса (ЕМ), док су остеоци (О) крупнији са релативно широким Хаверсовим каналима (ХК), а граничне цементне линије (ЦЛ) израженије (степен реакције удаљене кости – слаб (1)) (ХЕ, x400).

Деведесетог дана после имплантације, уочава се дефект и делимично задржан материјал у току припреме препарата. Кост око нересорбованог материјала је репарисана и у потпуности зарасла (слика 34). Местимично се запажа граница новодепоноване и зреле кости. Минерализација кости у околини је релативно уједначена, остеоци су мањег пречника, са мањим бројем концентричних ламела, а цементне линије су изражене базофилне реакције.



Слика 34. Експериментални период од 90 дана (*Roeko Seal*). Ламеларна кост са формираним остеоцима, заробљеним оскудним остацима нересорбованог материјала (М) и местимично упадљива граница (Г) новоствореног коштаног (НК) ткива према зрелој кости (К) (фиброваскуларна пролиферација – одсутна (0), заостатак материјала – присутан (1)) (ХЕ, х200).

На табелама 26, 27, 28 и 29 приказани су резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације, реакције удаљене кости и заостатка имплантираног материјала између иницијалног, транзитивних и финалног стања у групи где је тестиран материјал *ROEKO SEAL*. Графикон 5 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 26. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода за материјал *Roeko Seal*

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	5	83.3	6	100.0	6	100.0
Слаб	2	33.3	1	16.7	0	0	0	0
Умерен	4	66.7	0	0	0	0	0	0
Изражен	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 19.881; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код материјала на бази силикона (*Roeko Seal*) после 15 дана био је умерен код четири, а слаб код две тестиране животиње. После 30 дана од имплантације инфламативни одговор је био одсутан код пет, а слаб код једне животиње. Инфламативни одговор је изостао код свих тестираних животиња у последња два експериментална периода (60 и 90 дана) (табела 26).

Степен инфламативног одговора између иницијалног, транзитивних и финалног стања се статистички сигнификантно разликовао у испитиваној групи ($\chi_{KW}^2=19.881$, $p<0.001$).

Табела 27. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода за материјал *Roeko Seal*

Фиброваск пролиф..	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	6	100.0	0	0
Умерена	2	33.3	6	100.0	0	0	0	0
Изражена	4	66.7	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 21.966; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код материјала на бази силикона (*Roeko Seal*) после 15 дана је био умерен код две, а изражен код четири експерименталне животиње. После 30 дана, фиброваскуларна пролиферација је код свих животиња била умерена. Код свих шест животиња је степен фиброваскуларне пролиферације био слаб 60. дана од имплантације. У последњем опсервационом периоду (90 дана) фиброваскуларна пролиферација је била одсутна код свих тестираних животиња (табела 27).

Степен фиброваскуларне пролиферације између испитиваних периода се показао статистички значајним ($\chi_{KW}^2=21.966$, $p<0.001$).

Табела 28. ЗАОСТАТАК ИМПЛАНТИРАНОГ МАТЕРИЈАЛА током опсервационог периода за материјал *Roeko Seal*

Заостатак материјала	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	0	0	0	0
Присутан	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = --; $p \leq --$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Код свих опсервационих периода унутар експерименталних дефеката уочава се остатак употребљеног материјала за оптурацију (табела 28).

Табела 29. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода за материјал *Roeko Seal*

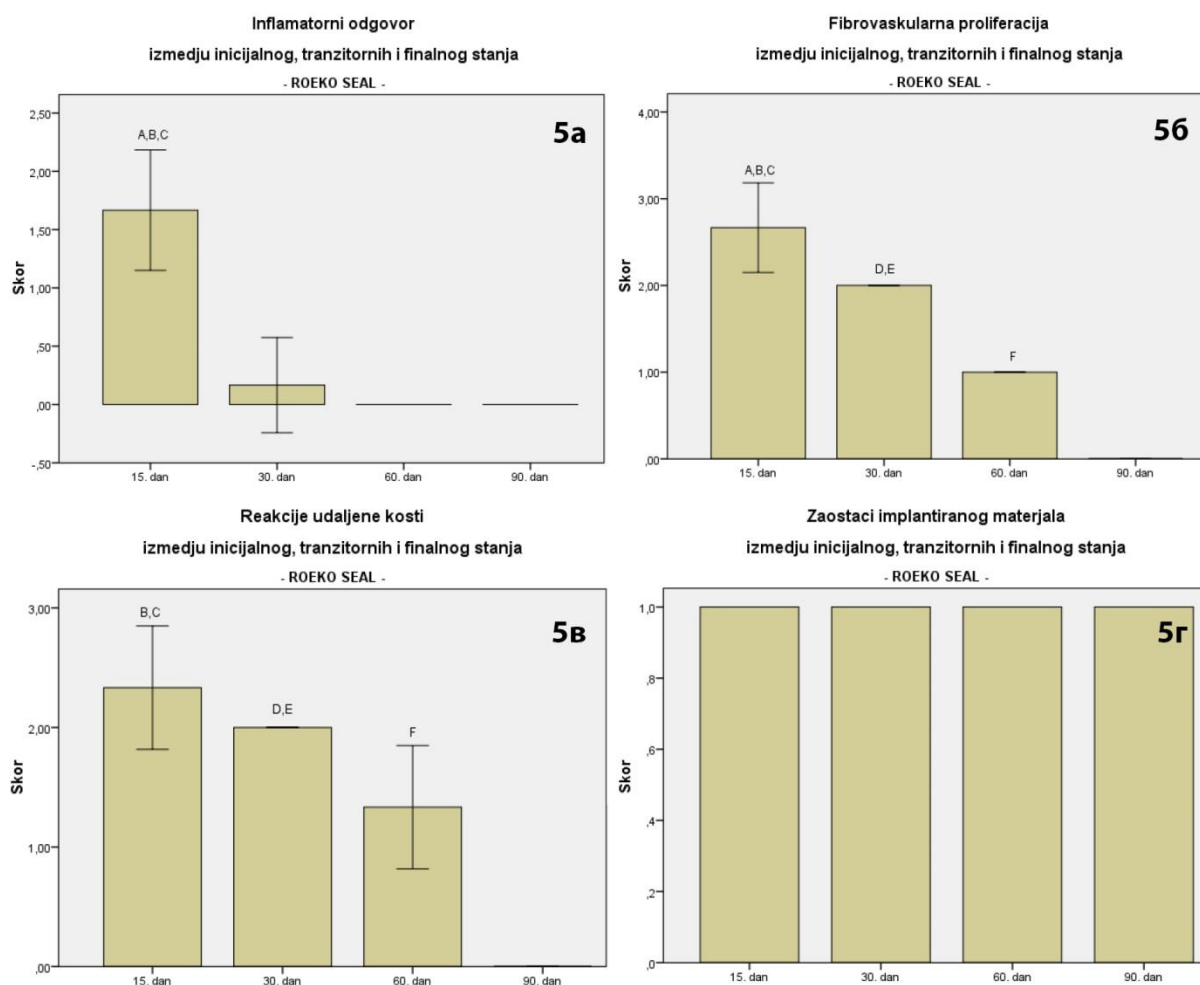
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	4	66.7	0	0
Умерена	4	66.7	6	100.0	2	33.3	0	0
Изражена	2	33.3	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 19.478; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код материјала на бази силикона (*Roeko Seal*) после 15 дана је био изражен код две а умерен код четири тестиране животиње. После 30 дана реакција је била умерена код свих шест животиња. Реакција удаљене кости је 60. дана била слаба код четири, а умерена код две експерименталне животиње. После 90 дана од имплантације, код свих тестираних животиња, реакција удаљене кости је изостала (табела 29).

Реакција удаљене кости се такође статистички значајно разликовала у испитиваним периодима мерења ($\chi_{KW}^2=19.478, p<0.001$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 5. ROEKO SEAL група- Међувременске разлике за све одређиване параметре

5а. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=2.900$, $p=0.002$), између 15. и 60. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$) и између 15. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$).

5б. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између свих периода: 15. и 30. дана ($Z=2.345$, $p=0.019$), између 15. и 60. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 15 и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 30. и 60. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$) и између 60. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

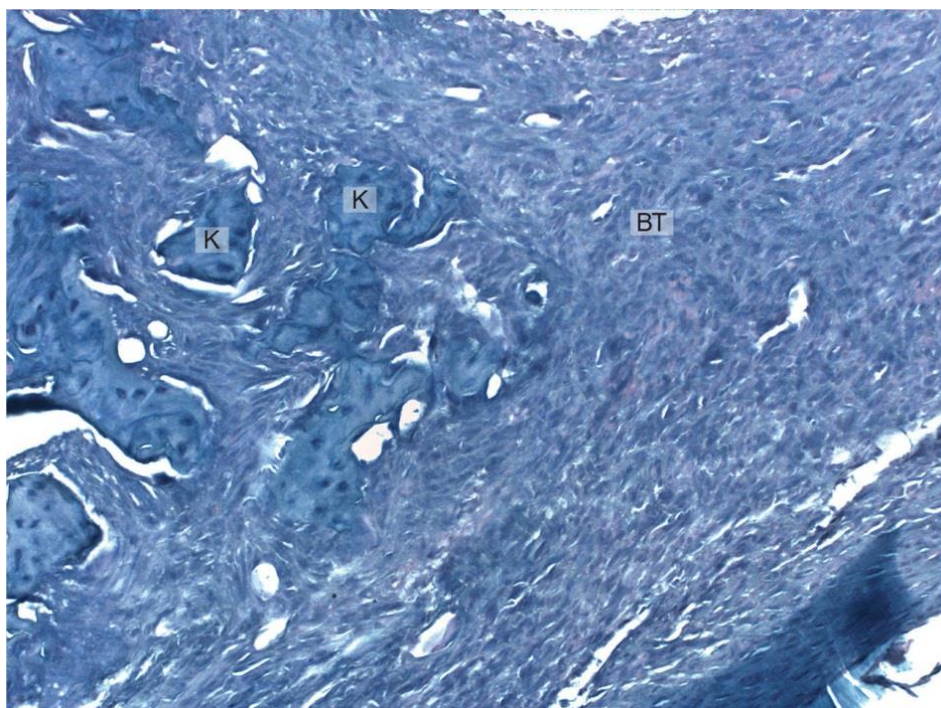
5в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=2.447$, $p=0.014$), између 15. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$), између 30. и 60. дана ($Z=2.345$, $p=0.019$), између 30. и 90 дана ($Z=3.317$, $p=0.001$) и између 60. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

5г. Заостатак имплантираног материјала није статистички обрађиван јер је одговор у сва четири периода био исти.

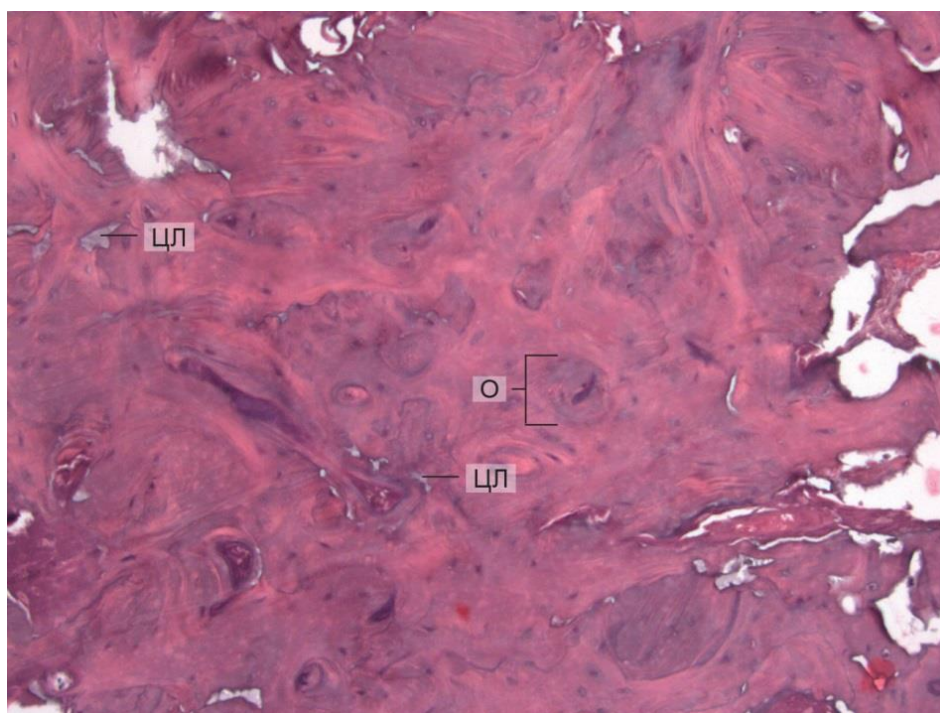
6.6. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ – МАТЕРИЈАЛ НА БАЗИ ГЛАСЈОНОМЕР ЦЕМЕНТА (*FUJI IX*)

Добијени резултати представљени су на сликама 35-40, табелама 30-33 и графикону 6.

Петнаестог дана од имплантације материјала, уочена су мања острвца заробљене кости неправилног облика, окружена неспецифичним гранулационим и младим фиброзним везивним ткивом, са упадљивом васкуларном компонентом, а у мањој мери и присуство фибрина и лимфоплазмоцитног ћелијског инфилтрата. У кости на граници са везивним ткивом, систем Хаверсових канала је био слабо уочљив, ламеле невидљиве, а остеоцити ретки и углавном периферно локализовани (слика 35). Цементне линије у кости удаљеној од експерименталног подручја су наглашене базофилности и благо проширене, а поједине и непотпуне. Концентричне ламеле су бројније, а Фолкманови и Хаверсови канали су проширени (слика 36).

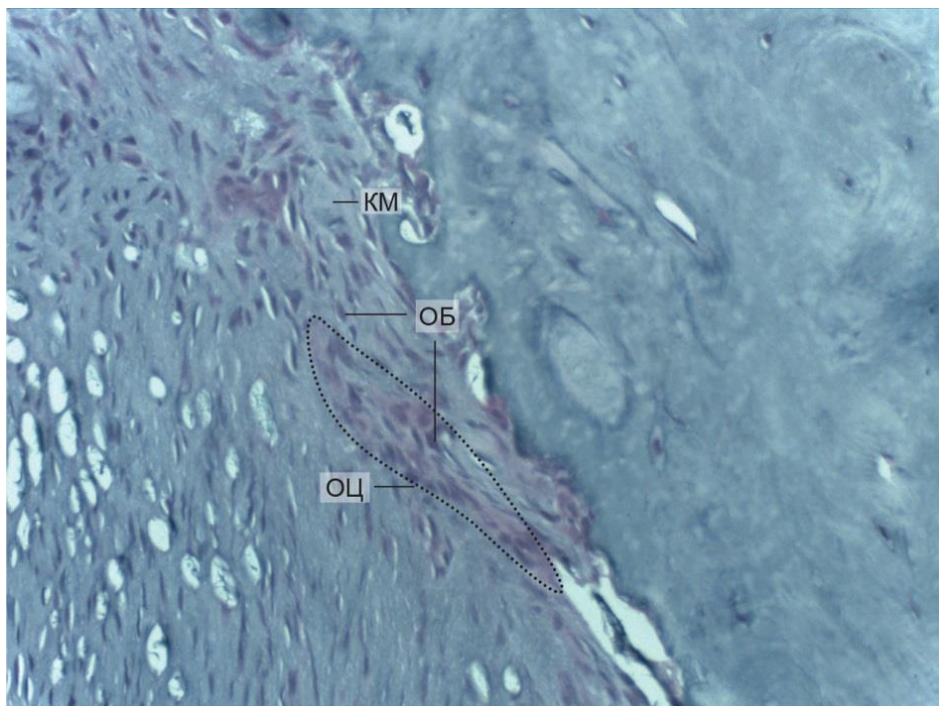


Слика 35. Експериментални период од 15 дана (*Fuji IX*). Острвца заробљене кости (К) неправилног облика, окружена неспецифичним гранулационим и младим фиброзним ткивом (ВТ), и лимфоплазмоцитни ћелијски инфилтрат (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2), степен инфламативног одговора - умерен (2)) (ХЕ, х400).



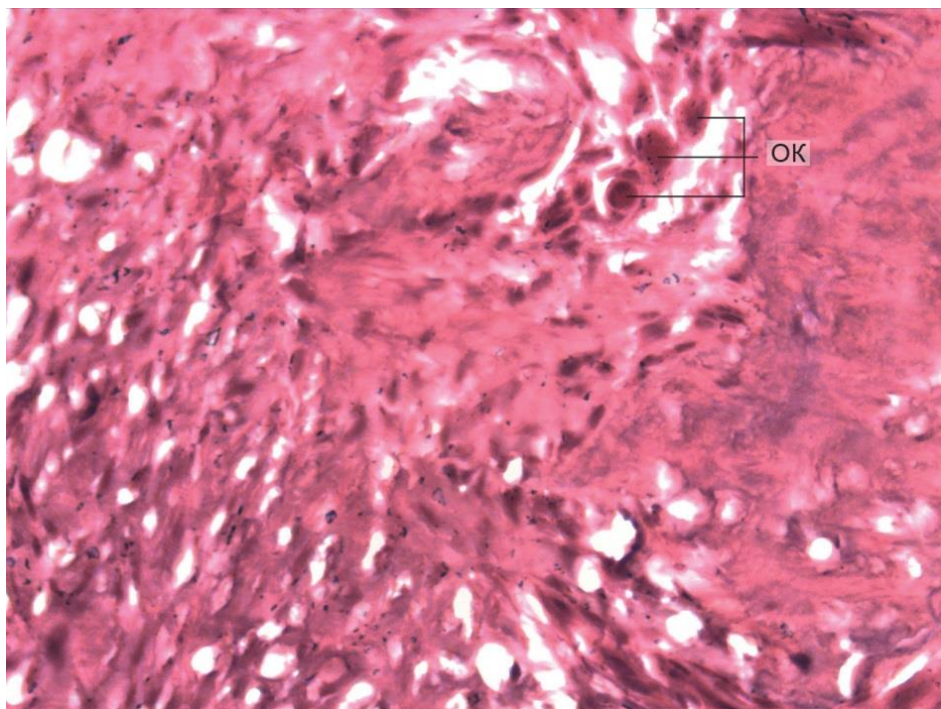
Слика 36. Експериментални период од 15 дана (*Fuji IX*). Ламеларна кост даље од дефекта, наглашених граница остеона (О). Цементне линије (ЦЛ) су појачане базофилности и благо проширене, а поједине су непотпуне (степен реакције удаљене кости – изражен (3)) (ХЕ,х200)

Тридесет дана после имплантације, у експерименталном подручју према граници са незахваћеним коштаном ткивом уочава се фиброваскуларно везивно ткиво по типу калуса. На периферији калуса запажа се „осификациони центар”, кога чине бројни густо збијени остеоласти окружени новодепонованим коштаном матриксом (слика 37). Остеокласти су ретки, позиционирани на периферији калуса. Коштано ткиво у непосредном контакту са калусом показује одсуство остеона, број остеоцита је смањен, једра су им хиперхроматична, а лакуне местимично проширене. Коштано ткиво удаљено од ивице експерименталног дефекта у широком појасу показује низ морфолошких промена у виду задебљаних граничних цементних линија остеона, проширених Хаверсових и Фолкманових канала и веће продукције коштаног матрикса. Ободи остеоцитних лакуна показују појачану базофилију и задебљање контура са проширењем лакунарног простора.

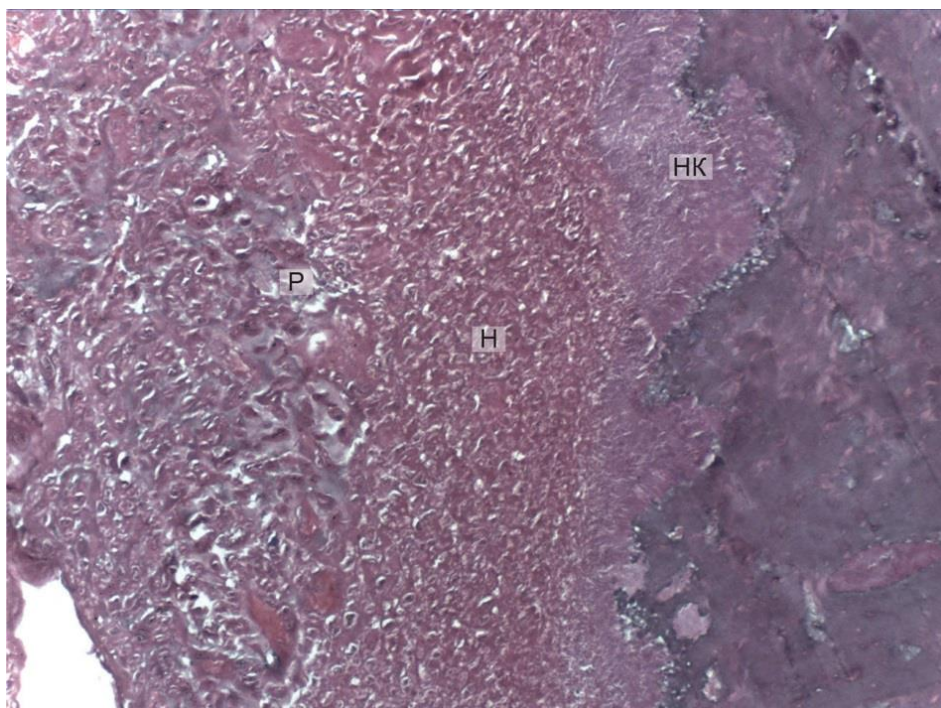


Слика 37. Експериментални период од 30 дана (*Fuji IX*). Осификациони центар (ОЦ) са бројним густо збијеним остеобластима (ОБ), окруженим новодепонованим коштаном матриксом (КМ) (степен фиброваскуларне пролиферације – умерен (2)) (ХЕ, x400).

Шездесет дана после имплантације, на месту нересорбованог материјала, испалог током обраде ткива запажа се дефект. Присутни су морфолошки знаци репарације. Запажа се новонастало коштаном ткиво ламеларног типа, неуједначена минерализација, као и постепена ремоделација. Замена старе кости новонасталом (слика 38). Види се јасна граница између ова два типа коштаног ткива. Код једне од шест експерименталних животиња уочено је некротично подручје, јасно ограничено од околне кости појасом ресорпције. Запажа се и инфламативни ћелијски инфилтрат, сачињен од ћелија типичних за хроничну неспецифичну инфламацију (слика 39).

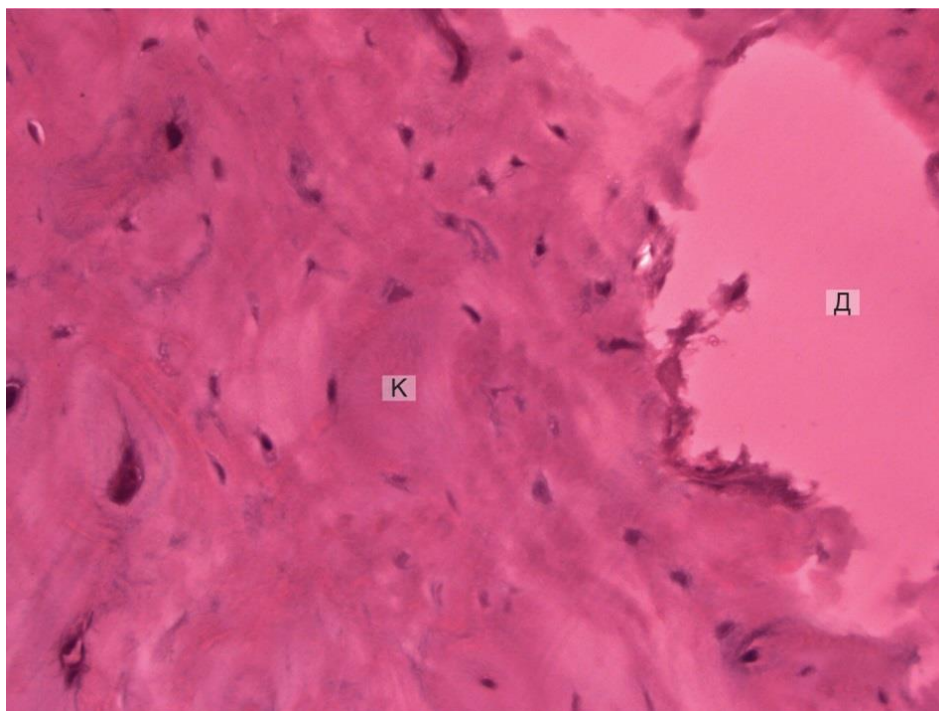


Слика 38. Експериментални период од 60 дана (*Fuji IX*). Остеокласти (ОК) у процесу ремоделације кости (степен фиброваскуларне пролиферације – слаб (1)) (ХЕ, х400).



Слика 39. Експериментални период од 60 дана (*Fuji IX*). Некротично безструктурно подручје (Н) ограничено околном новоформираном кости (НК) и уским појасом ресорпције (Р), са елементима хроничне неспецифичне инфламације (степен инфламативног одговора – умерен (2)) (ХЕ, х400).

Деведесетог дана од имплантације, присутан је дефект и остаци непотпуно ресорбованог материјала. Инфламативни одговор је одсутан, а коштаном ткивом показује карактеристике репарације. Поред остатака нересорбованог материјала нема трагова инфламативне реакције, већ су они у континуитету са кости. Кост у околини материјала се карактерише нормалном морфологијом остеоцита, остеоона и интерстицијалних ламела (слика 40). Кост је зрела, са уобичајеним знацима ремоделације.



Слика 40. Експериментални период од 90 дана (*Fuji IX*). Заостао материјал (дефект) (Д) и околна зрела кост (К) очуване микроморфологије (заостатак материјала – присутан (1)) (ХЕ, x400).

На табелама 30, 31, 32 и 33 приказани су резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације, реакције удаљене кости и заостатка имплантираног материјала између иницијалног, транзитивних и финалног стања у групи где је тестиран материјал *FUJI IX*. Графикон 6 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 30. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода за материјал *Fuji IX*

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	5	83.3	5	83.3	6	100.0
Слаб	0	0	1	16.7	0	0	0	0
Умерен	6	100.0	0	0	1	16.7	0	0
Изражен	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 17.400; p=0.001*

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код материјала на бази гласјономер цемента (*Fuji IX*) после 15 дана био је умерен код свих шест тестираних животиња. После 30 дана од имплантације инфламативни одговор је био одсутан код пет, а слаб код једне животиње. Изостанак инфламативног одговора је уочен код пет, а умерен одговор код једне животиње 60. дана од имплантације. Инфламативни одговор је изостао код свих тестираних животиња у последњем експерименталном периоду (90 дана) (табела 30).

Степен инфламативног одговора између иницијалног, транзитивних и финалног стања се статистички сигнификантно разликовао у FUJI IX групи ($\chi_{KW}^2=17.400$, $p=0.001$).

Табела 31. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода за материјал *Fuji IX*

Фиброваск пролиф.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	5	83.3	0	0
Умерена	5	83.3	4	66.7	1	16.7	0	0
Изражена	1	16.7	2	33.3	0	0	0	0

Kruskal Wallis.. (N=6, df=3) Chi Sqr = 19.933; p ≤ 0.001*

Легенда: *N* – број експерименталних животиња; *df* – степени слободe; *Chi Sqr* – вредност *HI kvadrat testa*; *p* – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код материјала на бази гласјономер цемента (*Fuji IX*) после 15 дана је био умерен код пет, а изражен код једне експерименталне животиње. После 30 дана, фиброваскуларна пролиферација је код четири животиње била умерена а код две изражена. Код пет животиња је степен фиброваскуларне пролиферације био слаб а код једне умерен 60. дана од имплантације. У последњем опсервационом периоду (90 дана) фиброваскуларна пролиферација је била одсутна код свих тестираних животиња (табела 31).

Степен фиброваскуларне пролиферације између испитиваних периода се показао статистички значајним ($\chi_{KW}^2=19.933$, $p<0.001$).

Табела 32. ЗАОСТАТАК ИМПЛАНТИРАНОГ МАТЕРИЈАЛА током опсервационог периода за материјал *Fuji IX*

Заостатак материјала	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	0	0	0	0	0	0
Присутан	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = --; $p \leq --$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Код свих опсервационих периода унутар експерименталних дефеката уочава се остатак употребљеног материјала за оптурацију (табела 32).

Табела 33. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода за материјал *Fuji IX*

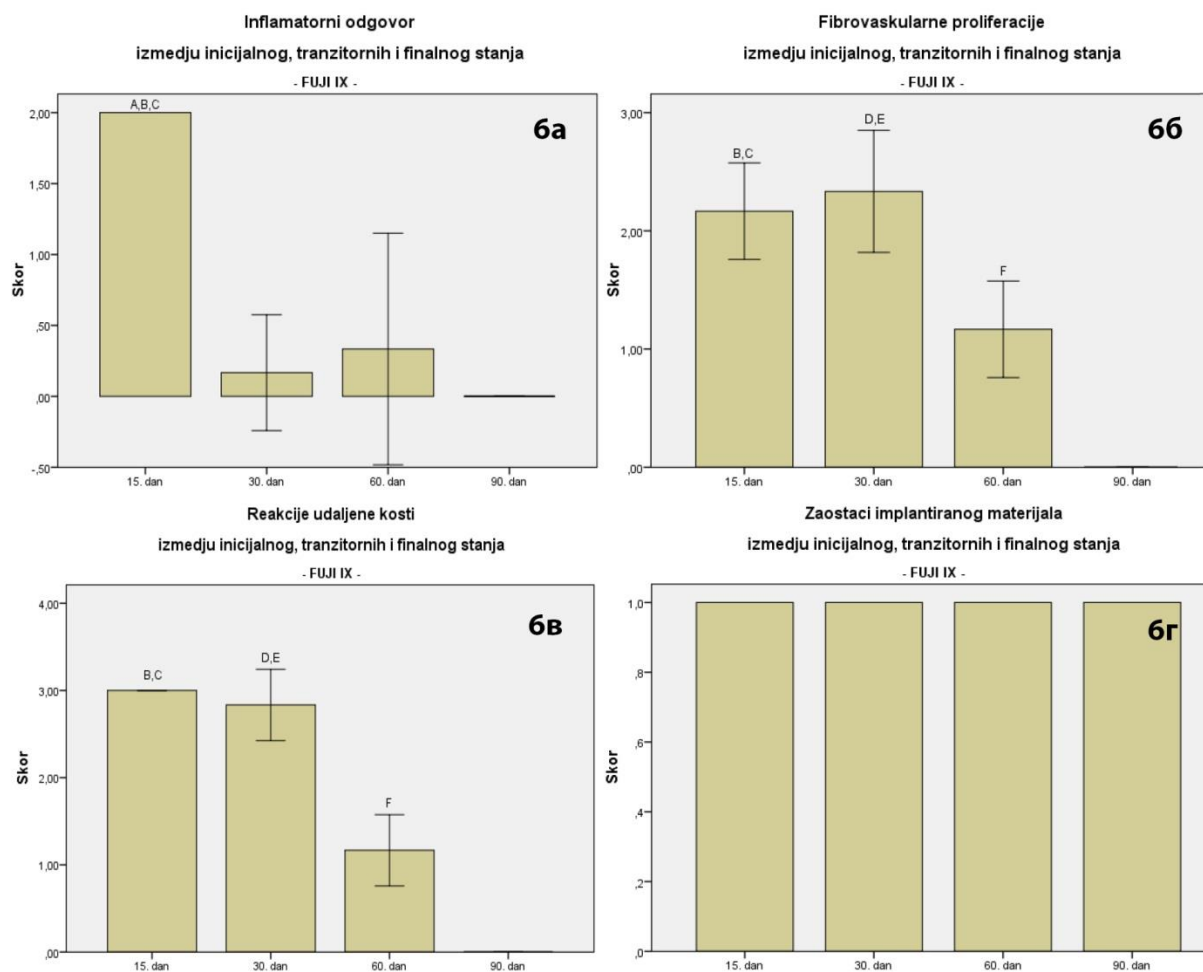
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	0	0	6	100.0
Слаба	0	0	0	0	5	83.3	0	0
Умерена	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0
Изражена	6	100.0	5	83.3	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=6, df=3) Chi Sqr = 21.968; $p \leq 0.001^*$

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код материјала на бази гласјомер цемента (*Fuji IX*) после 15 дана је био изражен код свих шест тестираних животиња. После 30 дана реакција је била изражена код пет, а умерена код једне животиње. Реакција удаљене кости је 60. дана била слаба код пет, а умерена код једне експерименталне животиње. После 90 дана од имплантације, код свих тестираних животиња, реакција удаљене кости је изостала (табела 33).

Реакција удаљене кости се статистички значајно разликовала у испитиваним периодима мерења ($\chi_{KW}^2=21.968$, $p<0.001$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 6. FUJI IX група- Међувременске разлике за све одређиване параметре

6а. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 15. и 60. дана ($Z=2.803$, $p=0.005$) и између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$).

6б. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између следећих периода: 15. и 60. дана ($Z=2.762$, $p=0.006$), 15 и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), 30. и 60. дана ($Z=2.768$, $p=0.006$), 30. и 90. дана ($Z=3.146$, $p=0.002$) и 60. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$).

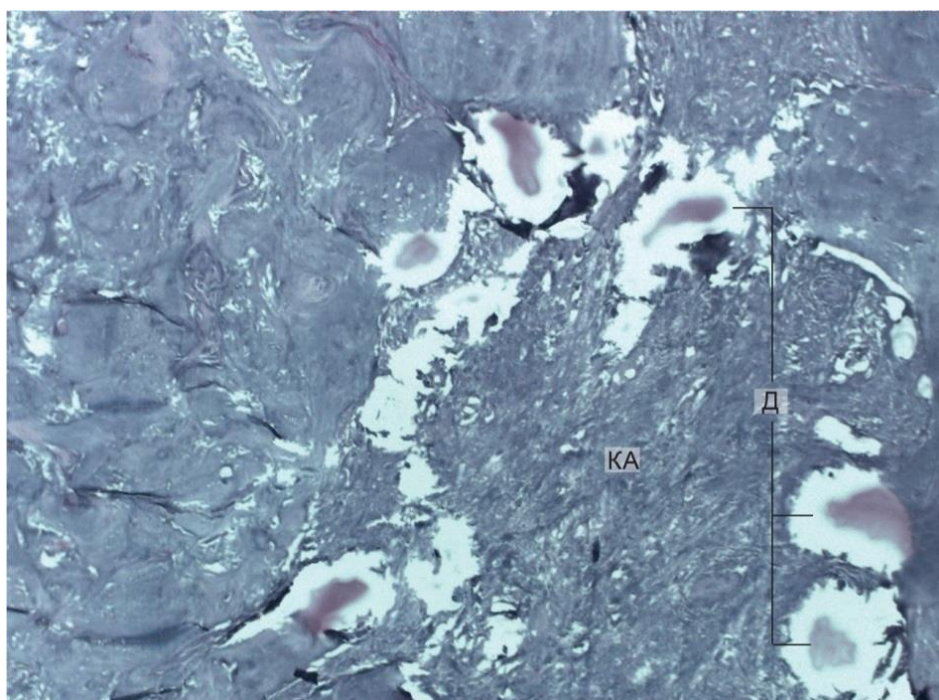
6в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$), између 15. и 90. дана ($Z=3.317$, $p=0.001$), између 30. и 60. дана ($Z=3.028$, $p=0.002$), између 30. и 90 дана ($Z=3.207$, $p=0.001$) и између 60. и 90. дана ($Z=3.207$, $p=0.001$).

6г. Заостатак имплантираног материјала није статистички обрађиван јер је одговор у сва четири периода био исти.

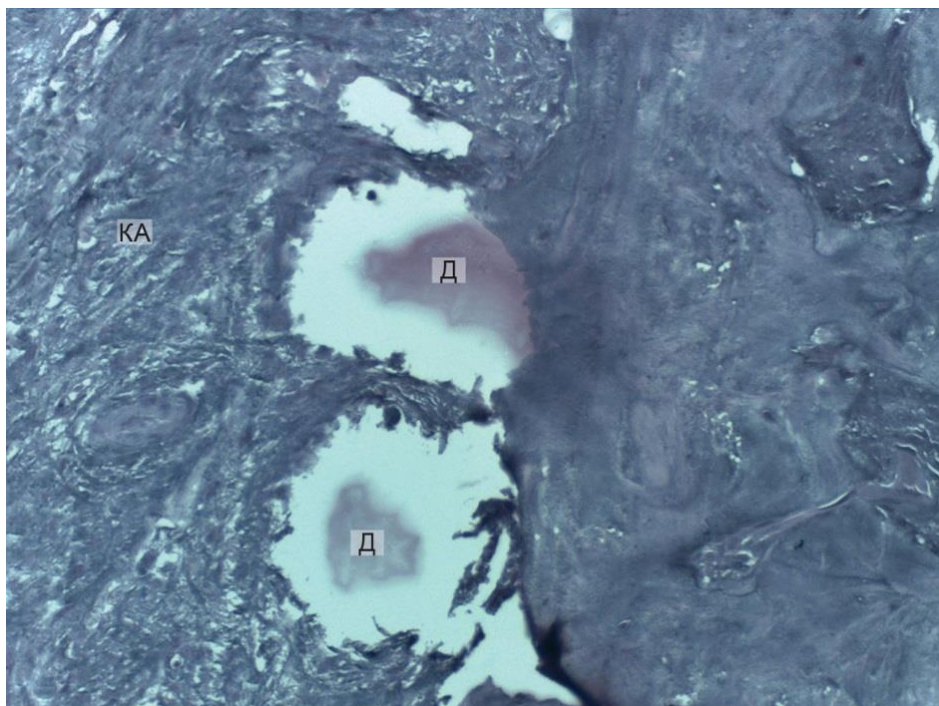
6.7. РЕЗУЛТАТИ ХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ - КОНТРОЛНА ГРУПА

Добијени резултати представљени су на сликама 41-45, табелама 34-36 и графikonу 7.

У почетној фази, 15 дана по препарацији дефекта, уочава се рани калус ресорптивне природе, тј. фиброваскуларно везивно ткиво са умереним бројем ћелија хроничног запаљења (слика 41 и 42). Промене се запажају у ендоосеалном систему у околини експерименталног дефекта, а подразумевају проширење Фолкманових и Хаверсових канала са повећањем волумена њиховог везивоткивног садржаја. Проминентни остеобласти базофилне цитоплазме су постављени у једном слоју према зидовима дефекта, а присуство остеокласта је неупадљиво и на периферији калуса.

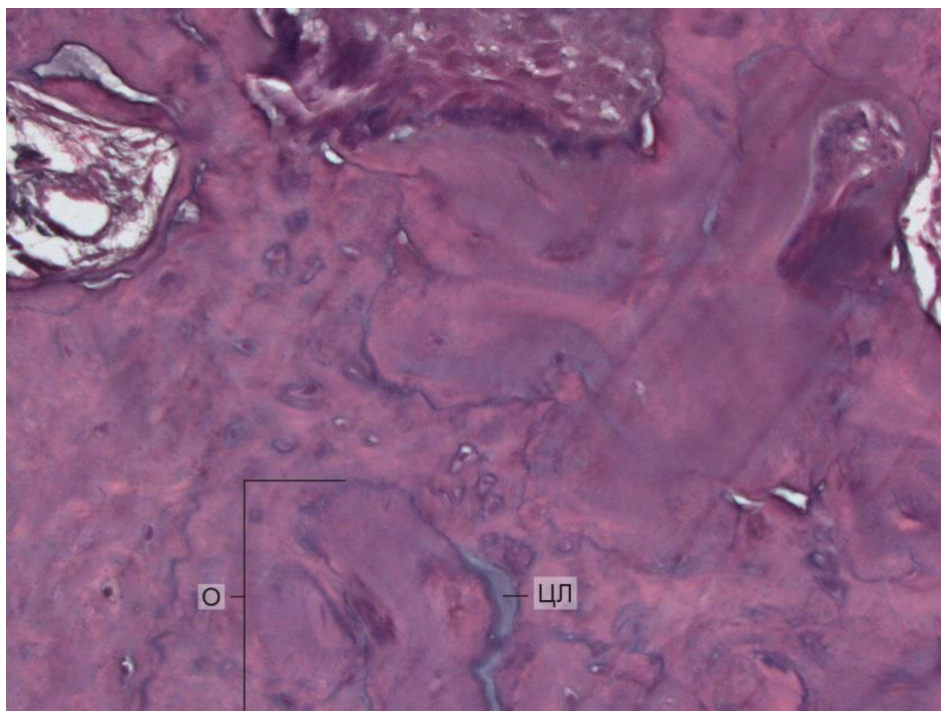


Слика 41. Експериментални период од 15 дана (*контролна група*). Калус (КА) у експерименталном дефекту са периферним артфицијелним шупљинама (Д) (степен фиброваскуларне пролиферације – изражен (3)) (ХЕ, x200).



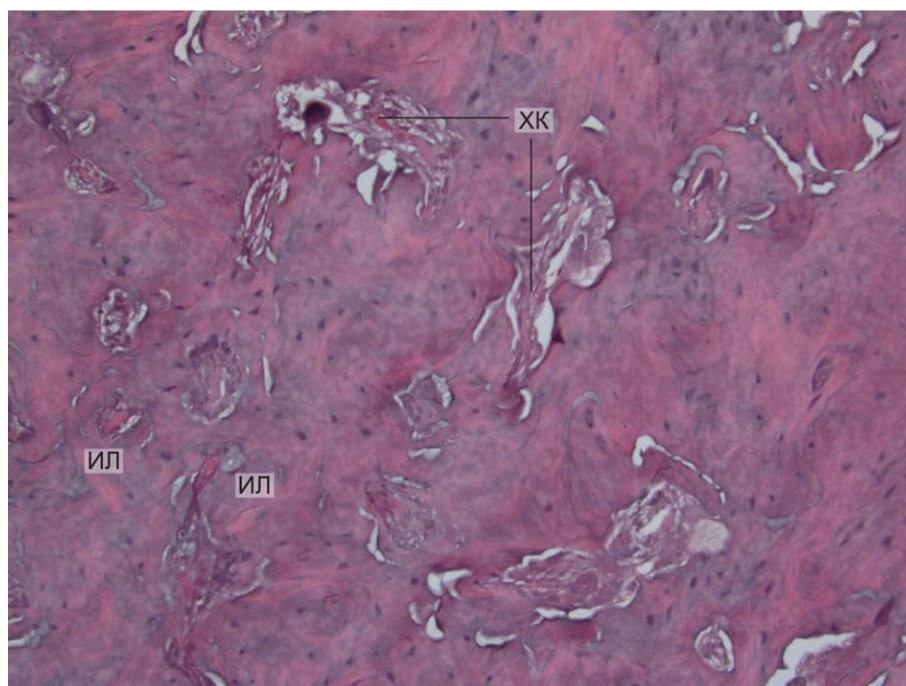
Слика 42. Експериментални период од 15 дана (*контролна група*). Калус (КА) у експерименталном дефекту са периферним артфицијелним шупљинама (Д) (степен фиброва-скуларне пролиферације – изражен (3)) (ХЕ, x400).

Тридесетог дана од препарације дефекта у кости, запажа се смањење волумена калуса и остеосинтетска активност остеобласта са попуњавањем дефекта новоизграђеним коштаном ткивом. Изразито су развијене ендоосеалне комуникације по типу Фолкманових и Хаверсових канала. Остеоцити се налазе у проширеним лакунама са ободом појачане базофилије. Промене се запажају и на цементним линијама у ширем региону од експерименталног дефекта у виду лакунарног проширења екстрацелуларног матрикса између остеона и интерстицијалних ламела. Ови региони показују варијације облика и величине, од линеарно-пукотинастих до широких периостеонских лакунарних формација, испуњених ситнозрнстим или аморфним материјалом базофилне реакције (слика 43).



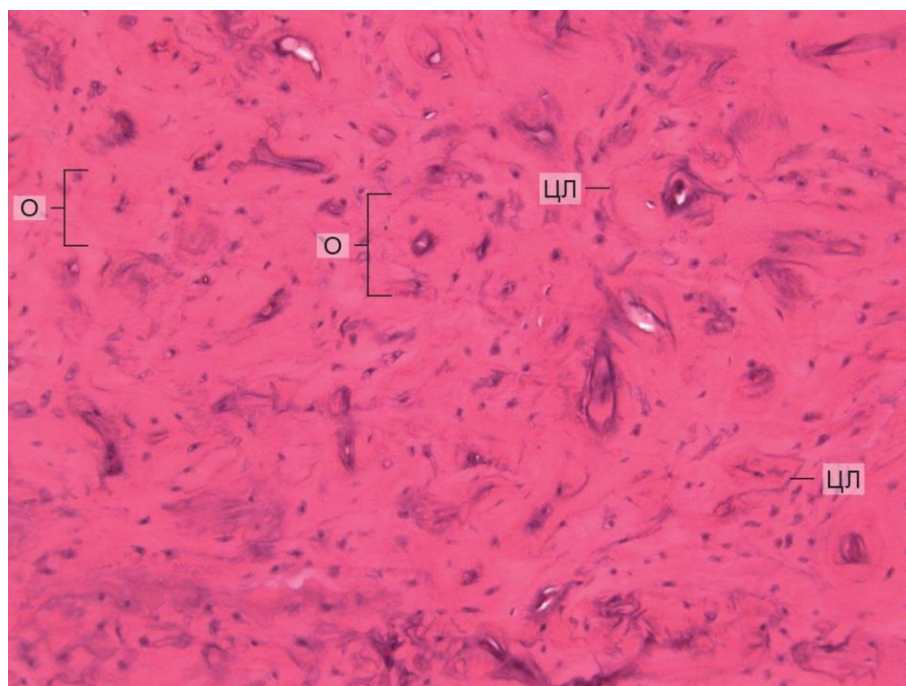
Слика 43. Експериментални период од 30 дана (*контролна група*). У ширем региону у односу на ивицу дефекта, нарочито на границама остеоона (О), наглашене су цементне линије (ЦЛ), пукотинастог до неправилно полигоналног облика, испуњене ситнозрна-стим до аморфним материјалом (степен реакције удаљене кости – умерен (2)) (ХЕ, х200).

После 60 дана од имплантације, уочава се ламеларна кост која се одликује релативно крупним Хаверсовим системима, широким, ундулантним интерстицијалним ламелама, као и местимичним лакунарним проширењима екстрацелуларног матрикса на нивоу цементних линија (слика 44). Иако је запажена неуједначена минерализација, кост подлеже постепеној ремоделацији а васкуларна компонента се редукује.



Слика 44. Експериментални период од 60 дана (*контролна група*). Новонастала кост неуједначене минерализације, са релативно широким Хаверсовим каналима (ХК) и широким интерстицијалним ламелама (ИЛ). Кост се налази у постепеној ремоделацији и процесу сазревања (инфламативни одговор – одсутан (0)) (ХЕ, x200).

Деведесет дана од препарације дефекта, се запажа *restitutio ad integrum* и комплетно попуњавање експерименталног кавитета коштаном ткивом сачињеним од бројних остеоона мањег пречника, са мањим бројем концентричних ламела, чија се спољашња граница одликује цементном линијом појачане базофилне реакције (слика 45).



Слика 45. Експериментални период од 90 дана (*контролна група*). Потпуно зацељено коштано ткиво у пределу некадашњег експерименталног дефекта. Грађа кости по типу остеоона (О) који су бројни и са цементним линијама (ЦЛ) појачане базофилне реакције (фиброваскуларна пролиферација – одсутна (0), инфламативни одговор – одсутан (0)) (ХЕ, x200).

На табелама 34, 35 и 36 су приказани резултати степена инфламативног одговора, фиброваскуларне пролиферације и реакције удаљене кости између иницијалног, транзитивних и финалног стања у контролној групи. Графикон 7 приказује међувременске разлике за сваки одређивани параметар.

Табела 34. Степен ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА током опсервационог периода код контролне групе

Степен инфлам.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутан	0	0	3	75.0	4	100.0	4	100.0
Слаб	0	0	1	25.0	0	0	0	0
Умерен	4	100.0	0	0	0	0	0	0
Изражен	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=4, df=3) Chi Sqr = 13.200; p=0.004*

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; Chi Sqr – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен инфламативног одговора код контролне групе после 15 дана био је умерен код све четири животиње. После 30 дана од имплантације инфламативни одговор је био одсутан код три, а слаб код једне животиње. Инфламативни одговор је изостао код свих тестираних животиња у последња два експериментална периода (60 и 90 дана) (табела 34).

Инфламативни одговор између иницијалног, транзитивних и финалног стања се статистички значајно разликовао у контролној групи ($\chi_{KW}^2=13.200$, $p=0.004$).

Табела 35. Степен ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ током опсервационог периода код контролне групе

Фиброваск пролиф.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	4	100.0	4	100.0
Слаба	0	0	1	25.0	0	0	0	0
Умерена	1	25.0	3	75.0	0	0	0	0
Изражена	3	75.0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=4, df=3) Chi Sqr = 19.933; p=0.001*

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен фиброваскуларне пролиферације код контролне групе је после 15 дана био умерен код једне, а изражен код три експерименталне животиње. После 30 дана, фиброваскуларна пролиферација је код три животиње била умерена а код једне слаба. У последња два опсервациона периода (60 и 90 дана) фиброваскуларна пролиферација је била одсутна код свих тестираних животиња (табела 35).

Степен фиброваскуларне пролиферације између испитиваних периода се показао статистички значајним ($\chi_{KW}^2=19.933$, $p<0.001$).

Табела 36. Степен РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ током опсервационог периода код контролне групе

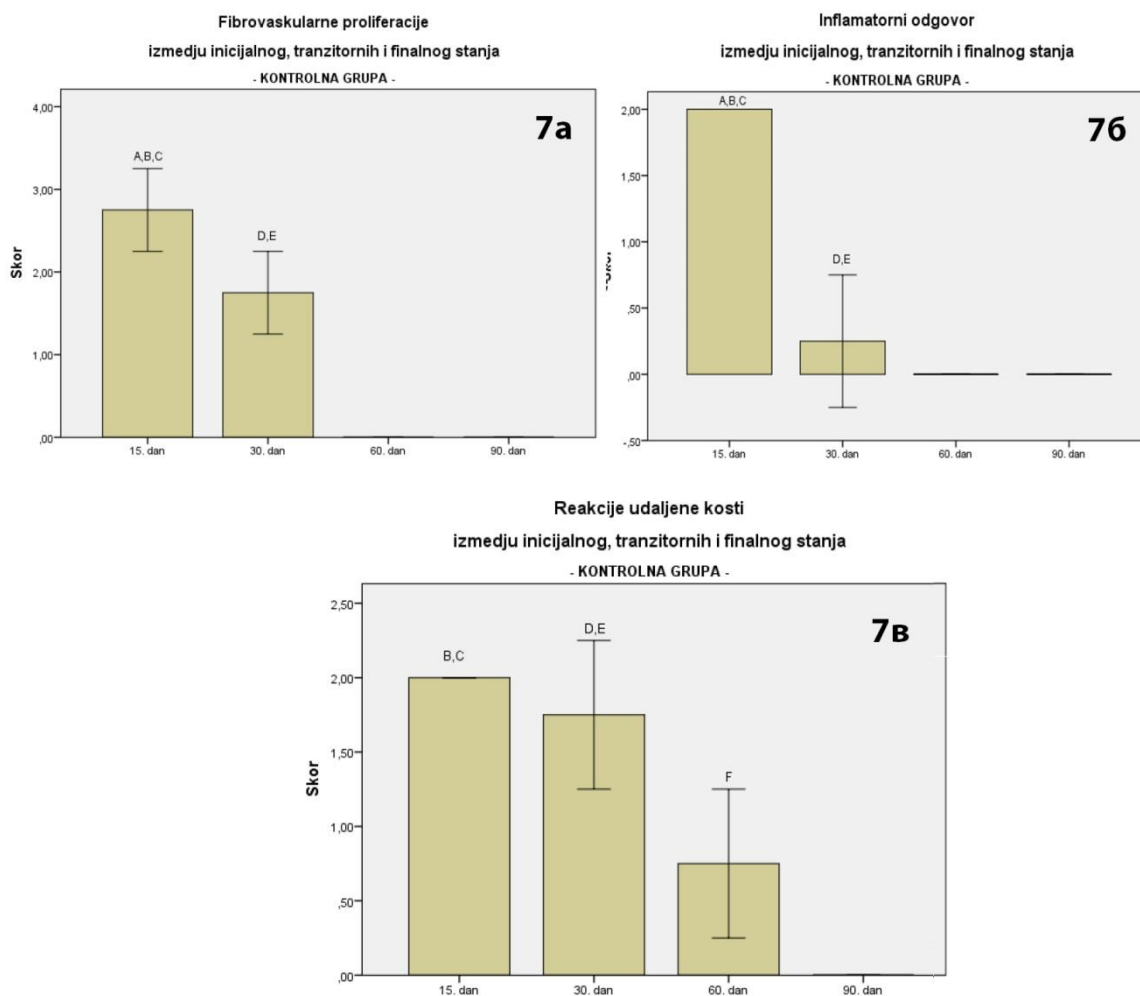
Реакција удаљене к.	15 дана		30 дана		60 дана		90 дана	
	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%	Frekv.	%
Одсутна	0	0	0	0	1	25.0	4	100.0
Слаба	0	0	1	25.0	3	75.0	0	0
Умерена	4	100.0	3	75.0	0	0	0	0
изражена	0	0	0	0	0	0	0	0

Kruskal Wallis. (N=4, df=3) Chi Sqr = 13.087; p=0.004*

Легенда: N – број експерименталних животиња; df – степени слободe; $Chi Sqr$ – вредност *HI kvadrat testa*; p – коефицијент значајности разлике суме рангова; * - статистички значајне разлике

Степен реакције удаљене кости код контролне групе је после 15 дана био изражен код све четири тестиране животиње. После 30 дана реакција је била умерена код три, а слаба код једне животиње. Реакција удаљене кости је 60. дана била слаба код три, а одсутна код једне експерименталне животиње. После 90 дана од имплантације, код свих тестираних животиња, реакција удаљене кости је изостала (табела 36).

Реакција удаљене кости се статистички значајно разликовала у испитиваним периодима мерења у контролној групи ($\chi_{KW}^2=13.087$, $p=0.004$).



Легенда. А (15. дан vs 30. дан), В (15. дан vs 60. дан), С (15. дан vs 90. дан), D (30. дан vs 60. дан), Е (30. дан vs 90. дан), F (60. дан vs 90. дан)

Графикон 7. Контролна група- Међувременске разлике за све одређиване параметре

7а. Степен фиброваскуларне пролиферације се статистички значајно разликовао између следећих периода: 15. и 30. дана ($Z=2.055$, $p=0.040$), 15. и 60. дана ($Z=2.530$, $p=0.011$), 15. и 90. дана ($Z=3.300$, $p=0.011$), 30. и 60. дана ($Z=2.530$, $p=0.011$) и 30. и 90. дана ($Z=2.530$, $p=0.011$).

7б. Степен инфламативног одговора се статистички значајно разликовао између 15. и 30. дана ($Z=2.530$, $p=0.011$), између 15. и 60. дана ($Z=2.646$, $p=0.008$), између 15. и 90. дана ($Z=2.646$, $p=0.008$), између 30. и 90. дана ($Z=2.530$, $p=0.011$).

7в. Степен реакције удаљене кости се статистички значајно разликовао између 15. и 60. дана ($Z=2.530$, $p=0.011$), између 15. и 90. дана ($Z=2.646$, $p=0.008$), између 30. и 60 дана ($Z=2.055$, $p=0.040$), између 30. и 90 дана ($Z=2.530$, $p=0.011$) и између 60. и 90. дана ($Z=2.049$, $p=0.040$).

6.8. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА РАЗЛИКА У ВРЕДНОСТИМА ПРАЋЕНИХ ХИСТОМОРФОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗМЕЂУ ГРУПА

Анализа разлика у вредностима праћених хистоморфолошких параметара (степен инфламативног ћелијског одговора, фиброваскуларне пролиферације, заостатка имплантираног материјала и реакције удаљене кости) између група приказана је у табелама 38-41 и графиконима 8-11.

У табели 38 су приказани резултати поређења степена инфламативног одговора свих испитиваних група (*APEXIT*, *ENDOMETHASON N*, *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ*, *AH PLUS*, *ROEKO SEAL*, *FUJI IX* и контроле) 15, 30, 60. и 90 дана.

Табела 38. Разлике између група – СТЕПЕН ИНФЛАМАТИВНОГ ОДГОВОРА

Мерење	Арехит	Endometh N	Jodo-form	AH Plus	Roeko Seal	Fuji IX	Контр.	χ_{KW}^2	P
15 дана	Mean rank	23.00	5.00	33.33	20.00	17.00	23.00	28.007	<0.001*
30 дана	Mean rank	15.17	32.50	32.33	15.17	15.17	15.17	23.596	<0.001*
60 дана	Mean rank	16.00	36.50	19.50	16.00	16.00	20.17	27.853	<0.001*
90 дана	Mean rank	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	0.00	1.000

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

Петнаестог дана степен инфламативног одговора је био значајно нижи у *ENDOMETHASON N* групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=3.317$, $p=0.002$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=3.146$, $p=0.002$), *AH PLUS* групом ($Z=2.803$, $p=0.015$), *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и контролом ($Z=3.000$, $p=0.010$).

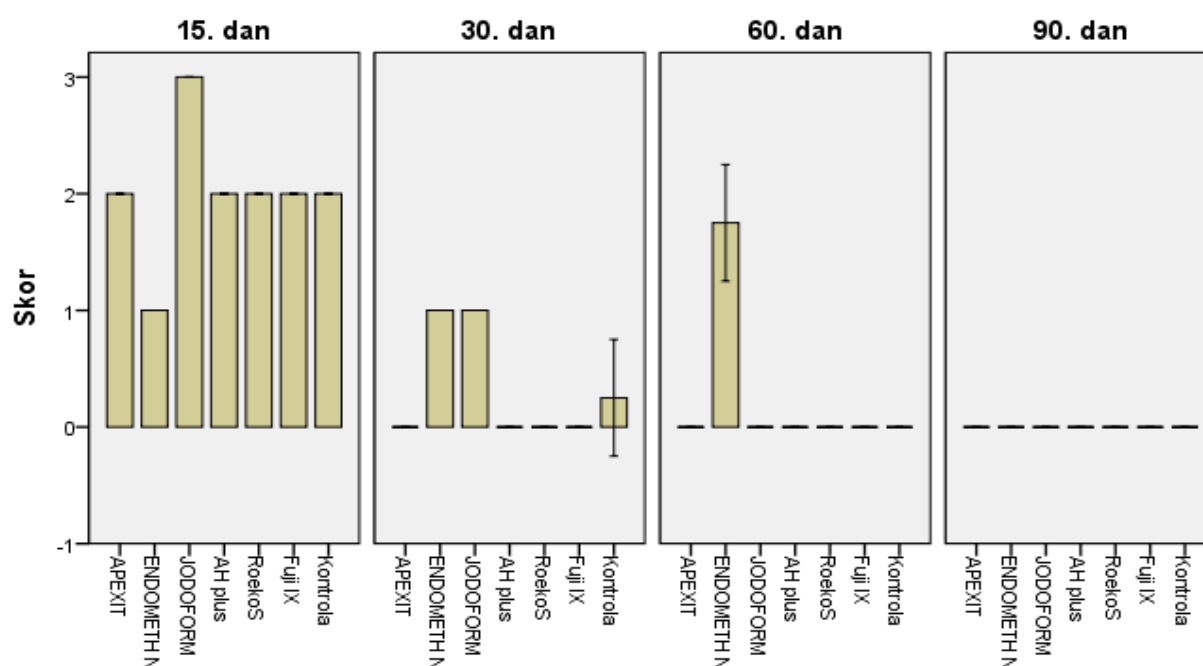
Тридесетог дана степен инфламативног одговора је био значајно већи у *ENDOMETHASON N* групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=2.762$, $p=0.006$), *AH PLUS* групом ($Z=2.762$, $p=0.006$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=2.762$, $p=0.006$), *FUJI IX* групом ($Z=2.762$, $p=0.006$) и контролом ($Z=2.318$, $p=0.037$). Такође је инфламација била значајно већа у *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групи у односу на *APEXIT* групу ($Z=2.762$, $p=0.006$), *AH PLUS* групу ($Z=2.762$, $p=0.006$), *ROEKO SEAL* групу ($Z=2.762$, $p=0.006$), *FUJI IX* групу ($Z=2.762$, $p=0.006$) и контролу ($Z=2.318$, $p=0.038$).

Шездесетог дана степен инфламативног одговора је био значајно већи у *ENDOMETHASON N* групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=3.127$, $p=0.002$),

ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ групом ($Z=2.815$, $p=0.004$), *AH PLUS* групом ($Z=3.127$, $p=0.002$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.127$, $p=0.002$) и контролом ($Z=2.711$, $p=0.010$).

Разлика у инфламативном одговору међу групама је постојала у свим испитиваним периодима сем 90. дана: 15. дан ($\chi_{KW}^2=28.007$, $p<0.001$), 30. дан ($\chi_{KW}^2=23.596$, $p<0.001$) и 60. дан ($\chi_{KW}^2=27.853$, $p<0.001$).

STEPEN INFLAMATORNOG ODGOVORA razlike između grupa



Графикон 8. Разлике у степену инфламативног одговора између испитиваних група

После 15 дана од имплантације степен инфламативног одговора је био најизраженији у ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ групи (3-изражен) а најслабији у *ENDOMETHASON N* групи (1-слаб), док је у код осталих група био уједначен (2-умерен). Инфламативни одговор је био присутан после 30 дан само у ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ групи (1-слаб) и *ENDOMETHASON N* групи (1-слаб). После 60 дана од имплантације инфламативни одговор је уочен једино код *ENDOMETHASON N* групе (2-умерен), док је 90. дана код свих група изостао (0- одсутан).

У табели 39 су приказани резултати поређења степена фиброваскуларне пролиферације свих испитиваних група (*APEXIT*, *ENDOMETHASON N*, ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ, *AH PLUS*, *ROEKO SEAL*, *FUJI IX* и контроле) 15., 30., 60. и 90. дана.

Табела 39. Разлике између група – СТЕПЕН ФИБРОВАСКУЛАРНЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ.

Мерење		Apexit	Endometh N	Jodo- form	AH Plus	Roeko Seal	Fuji IX	Контр.	χ_{KW}^2	P
15 дана	Mean rank	29.13	27.50	14.50	12.25	17.75	27.50	17.75	16.938	0.010*
30 дана	Mean rank	17.38	18.92	15.83	15.83	24.83	22.00	27.67	10.331	0.111
60 дана	Mean rank	5.00	7.75	34.42	24.08	21.50	21.50	24.08	31.113	<0.001*
90 дана	Mean rank	15.00	15.00	35.00	31.67	15.00	15.00	15.00	34.925	<0.001*

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

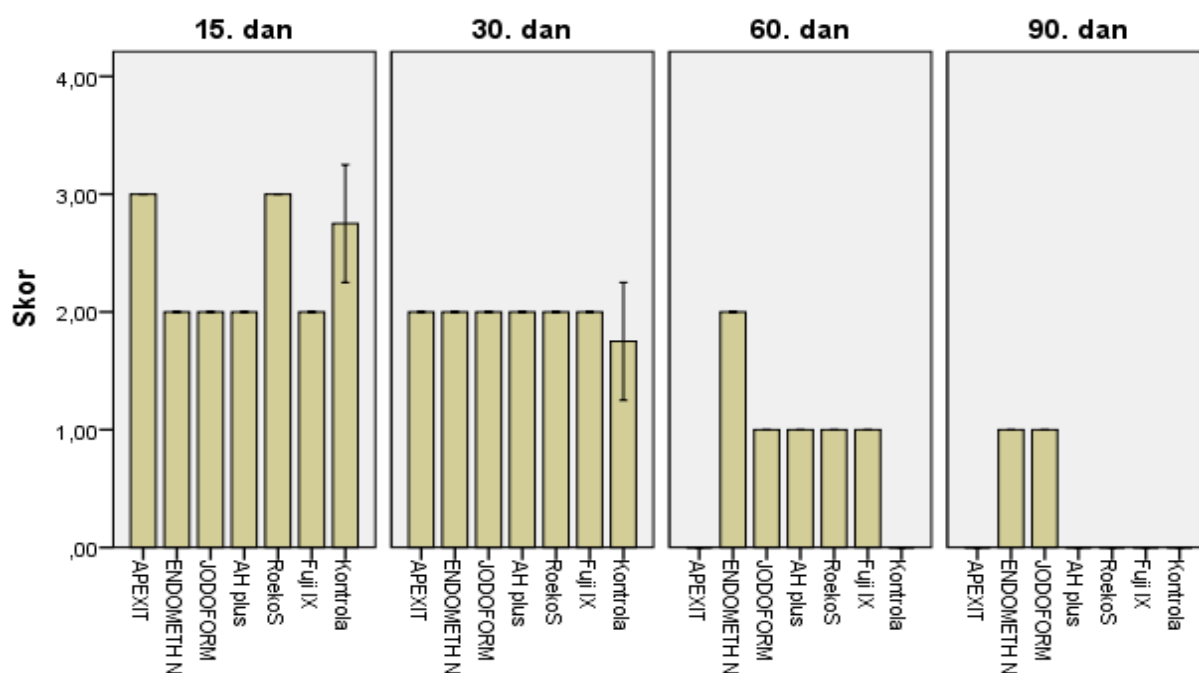
Петнаестог дана степен фиброваскуларне пролиферације је био значајно већи у *APEXIT* групи у поређењу са *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=2.345$, $p=0.019$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=2.373$, $p=0.018$), као и у *ROEKO SEAL* групи у поређењу са *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=2.345$, $p=0.019$) и *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=2.373$, $p=0.018$).

Шездесетог дана степен фиброваскуларне пролиферације је био значајно нижи у *APEXIT* групи у поређењу са *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=3.028$, $p=0.002$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=2.762$, $p=0.006$), *AH PLUS* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$) и *FUJI IX* групом ($Z=2.762$, $p=0.006$). Такође је уврђено да је степен фиброваскуларне пролиферације био значајно већи у *ENDOMETHASONE N* групи у односу на *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групу ($Z=2.211$, $p=0.027$), *AH PLUS* групу ($Z=2.803$, $p=0.005$), *ROEKO SEAL* групу ($Z=2.803$, $p=0.005$), *FUJI IX* групу ($Z=2.211$, $p=0.027$) и контролу ($Z=2.828$, $p=0.005$).

Деведесетог дана степен фиброваскуларне пролиферације је био значајно виши у *ENDOMETHASONE N* групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *AH PLUS* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.002$) и контролом ($Z=3.000$, $p=0.010$). Степен фиброваскуларне пролиферације је био такође значајно виши у *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$), *AH PLUS* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$), *FUJI IX* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$) и контролом ($Z=2.449$, $p=0.014$).

Разлика у степену фиброваскуларне пролиферације међу групама је постојала 15. дана ($\chi_{KW}^2=16.938$, $p=0.010$), 60. дана ($\chi_{KW}^2=31.113$, $p<0.001$) и 90. дана ($\chi_{KW}^2=34.925$, $p<0.001$).

STEPEN FIBROVASKULARNE PROLIFERACIJE razlike između grupa



Графикон 9. Разлике у степену фиброваскуларне пролиферације између испитиваних група

После 15 дана од имплантације степен фиброваскуларне пролиферације је био најизраженији у *APEXIT* групи и *ROEKO SEAL* групи (3-изражен), док је код осталих група био уједначен (2-умерен). Тридесетог дана је степен фиброваскуларне пролиферације био уједначен у свим групама (2-умерен), а 60. дана је био најизраженији код *ENDOMETHASON N* групе (2-умерен), одсутан код *APEXIT* групе, а у осталим групама је био уједначен (1-слаб). Деведесетог дана је уочена фиброваскуларна пролиферација једино код група *ENDOMETHASON N* и *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* код којих је била уједначена (1-слаб).

У табели 40 су дате разлике међу групама група (*APEXIT*, *ENDOMETHASON N*, *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ*, *AH PLUS*, *ROEKO SEAL*, *FUJI IX* и контроле) у заостатку имплантираног материјала 15., 30., 60. и 90. дана.

Табела 40. Разлике између група – заостатак имплантираног материјала

Мерење		<i>Apexit</i>	<i>Endomet. N</i>	<i>Jodo-form</i>	<i>AH Plus</i>	<i>Roeko Seal</i>	<i>Fuji IX</i>	χ_{kw}^2	P
15 дана	Mean rank	3.50	21.50	21.50	21.50	21.50	21.50	35.00	< 0.001*
30 дана	Mean rank	3.50	21.50	21.50	21.50	21.50	21.50	35.00	< 0.001*
60 дана	Mean rank	9.50	9.50	9.50	27.50	27.50	27.50	35.00	< 0.001*
90 дана	Mean rank	12.50	12.50	12.50	12.50	30.50	30.50	35.00	< 0.001*

χ_{kw}^2 - Kruskal-Wallis test

Петнаестог дана заостатак имплантираног материјала је био значајно мањи у *APEXIT* групи у поређењу са *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=3.317$, $p=0.002$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=3.317$, $p=0.002$), *AH PLUS* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$).

Тридесетог дана заостатак имплантираног материјала је такође био значајно мањи у *APEXIT* групи у поређењу са *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=3.317$, $p=0.002$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=3.317$, $p=0.002$), *AH PLUS* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$).

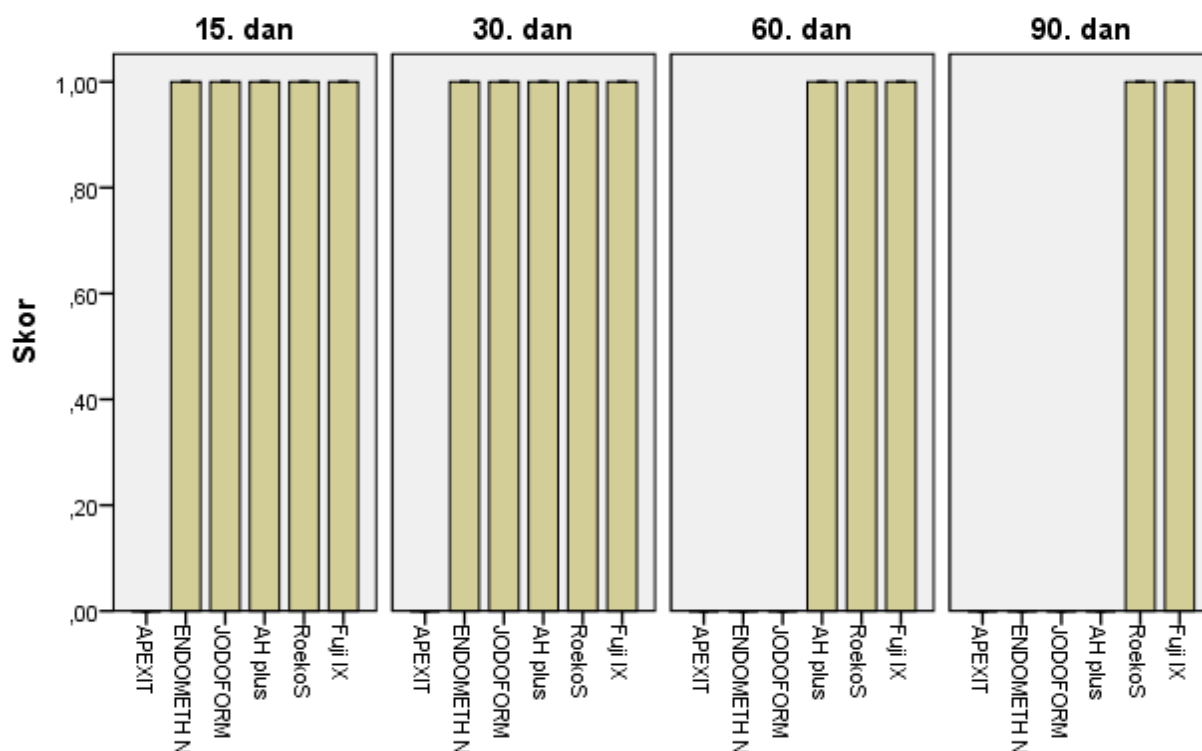
Шездесетог дана заостатак имплантираног материјала је био значајно мањи у *APEXIT* групи у поређењу са *AH PLUS* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$). Такође је био значајно мањи у *ENDOMETHASONE N* групи у поређењу са *AH PLUS* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) као и у *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групи у поређењу са *AH PLUS* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ROEKO SEAL* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *FUJI IX* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$).

Деведесетог дана заостатак имплантираног материјала је био значајно већи у *ROEKO SEAL* групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$). Исто тако је и *FUJI IX* група имала значајно већи заостатак имплантираног материјала у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$) и *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$).

Високо статистички значајна разлика међу групама у заостатку имплантираног материјала је постојала у свим анализираним периодима: 15. дан ($\chi_{кв}^2=35.00$, $p=0.010$), 15. дан ($\chi_{кв}^2=35.00$, $p=0.010$), 30. дан ($\chi_{кв}^2=35.00$, $p<0.001$) и 90. дан ($\chi_{кв}^2=35.00$, $p<0.001$).

ZAOSTATAK IMPLANTIRANOG MATERIJALA

razlike između grupa



Графикон 10. Разлике у заостатку материјала између испитиваних група

После 15 и 30 дана од имплантације запажен је заостатак имплантираног материјала у свим групама (1-присутан) осим *APEXIT* групе где је изостао (0-одсутан). После 60 дана материјал је био присутан у групама *AH PLUS*, *ROEKO SEAL* и *FUJI IX* (1-присутан) а одсутан у групама *APEXIT*, *ENDOMETHASON N* и *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* (0-одсутан). Присуство материјал је 90. дана од имплантације уочено у групама *ROEKO SEAL* и *FUJI IX* (1-присутан), док имплантирани материјали нису били запажени у осталим групама (0-одсутан).

У табели 41 су дате разлике међу групама група (*APEXIT*, *ENDOMETHASON N*, *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ*, *AH PLUS*, *ROEKO SEAL*, *FUJI IX* и контроле) у степену реакције удаљене кости 15., 30., 60. и 90. дана.

Табела 41. Разлике између група – СТЕПЕНА РЕАКЦИЈЕ УДАЉЕНЕ КОСТИ

Мерење		Apexit	Endometh N	Jodo- form	AH Plus	Roeko Seal	Fuji IX	Контр.	χ_{KW}^2	P
15 дана	Mean rank	5.50	22.17	25.50	25.50	22.17	12.17	25.50	23.40	0.001*
30 дана	Mean rank	6.63	28.0	24.75	24.75	21.50	8.50	24.75	23.62	0.001*
60 дана	Mean rank	12.75	22.83	22.83	22.83	17.17	22.83	19.67	5.04	0.539
90 дана	Mean rank	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	0.00	1.000

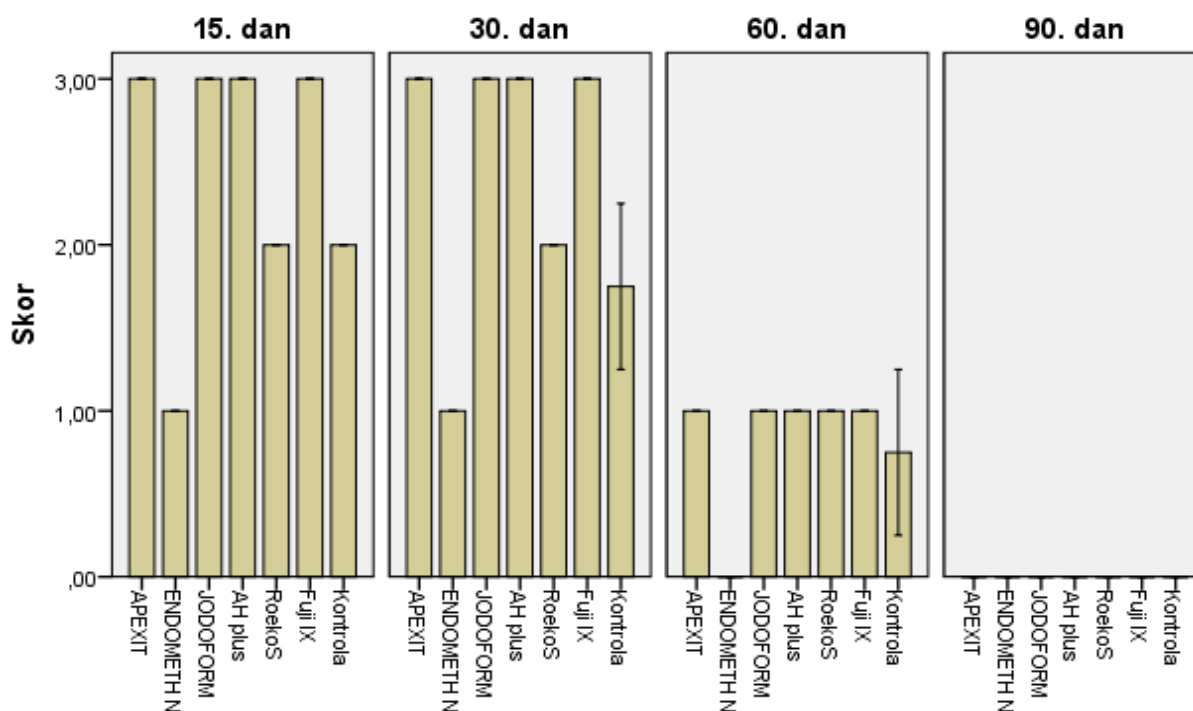
χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

Петнаестог дана степен реакције удаљене кости је био значајно мањи у контролној групи групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=2.449$, $p=0.014$), *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=3.000$, $p=0.003$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=3.000$, $p=0.003$), *AH PLUS* групом ($Z=2.449$, $p=0.014$) и *FUJI IX* групом ($Z=3.000$, $p=0.003$). Исто тако је степен реакције удаљене кости је био значајно мањи у *ROEKO SEAL* групи у поређењу са *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=2.345$, $p=0.019$) и *FUJI IX* групом ($Z=2.345$, $p=0.019$).

Тридесетог дана степен реакције удаљене кости је поново био значајно мањи у контролној групи групи у поређењу са *APEXIT* групом ($Z=2.928$, $p=0.003$), *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=2.121$, $p=0.034$), *JODOFORM CEMENT* групом ($Z=2.475$, $p=0.013$), *AH PLUS* групом ($Z=2.449$, $p=0.014$) и *FUJI IX* групом ($Z=2.475$, $p=0.013$). Такође је степен реакције удаљене кости је био значајно мањи у *ROEKO SEAL* групи у поређењу *APEXIT* групом ($Z=3.317$, $p=0.001$), *ENDOMETHASONE N* групом ($Z=2.83$, $p=0.005$), *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$), *AH PLUS* групом ($Z=2.354$, $p=0.019$) и *FUJI IX* групом ($Z=2.803$, $p=0.005$).

Значајна разлика у степену реакције удаљене кости међу групама је постојала 15. дана ($\chi_{KW}^2=23.40$, $p=0.001$) и 30. дана ($\chi_{KW}^2=23.62$, $p=0.001$)

STEPEN REAKCIJE UDALJENE KOSTI razlike između grupa



Графикон 11. Разлика у степену реакције удаљене кости између испитиваних група

После 15 дана и 30 од имплантације степен реакције удаљене кости је био најизраженији у групама *APEXIT*, *ЈОДОФОРМ ЦЕМЕНТ*, *AH PLUS* и *FUJI IX* (3-изражен), умерен код групи *ROEKO SEAL* (2- умерен) и најслабији код групе *ENDOMETHASON N* (1-слаб). Слаб степен реакције удаљене кости је запажен код свих група осим *ENDOMETHASON N* 60. дана од имплантације. После 90 дана од имплантације степен реакције удаљене кости је био одсутан код свих тестираних група.

7. ДИСКУСИЈА

Биокомпатибилност је важна карактеристика ендодонтских материјала се одликује бројним карактеристикама: генотоксичност, мутагеност, карциногеност, цитотоксичност, хистокомпатибилност, антимикуробни ефекат и др (27). За проверу биокомпатибилности могу се користити тестови *in vitro* (на ћелијским културама) и тестови *in vivo* (субкутана, интрамускуларна и интраосеална имплантација) (87). Технике имплантације су погодније јер процеси зарастања не могу бити симулирани на култури ћелија. Материјали могу бити директно убризгавани или имплантирани путем тefлонских, силиконских или полиетиленских носача у ткива пацова, зечева, замораца и других експерименталних животиња (27, 42, 88). За разлику од субкутане имплантације која је једноставнија (3), интраосеална имплантација ефикасније имитира клиничку ситуацију и блиски контакт ендодонтског материјала и кости.

Тест имплантације је неспецифичан *in vivo* тест и подразумева патохистолошку анализу после имплантације тестираних материјала у различита животињска ткива. Ипак, споровезујући материјали инплантирани у свеже препарисане коштане кавитете често бивају погрешно тумачени услед чињенице да се могу делимично изместити ткивним флуидима (42). Имајући то у виду, данас се у ове сврхе користе полиетиленски и силиконски носачи који могу задржати невезане материјале на месту апликације. Међутим, овај модел не може искључити ткивни одговор на полиетилен и силикон (89).

Без обзира на тежњу да се стандардизују експериментални модели и параметри евалуације, јошувек постоје велике разлике које отежавају упоређивања и доводе до контрадикторних закључака. Када се испитују нови материјали, неопходно је прво спровести иницијалне тестове (цитотоксичност, мутагеност и системска токсичност), затим тестове имплантације у различита ткива (субкутана, мускуларна и интраосеална имплантација и тест сензибилизације/иритације) и потом тестове претклиничке примене на животињама. Тек након свих ових тестова треба спроводити клиничка испитивања (2).

У овом истраживању је коришћена метода интракоштане имплантације у мандибулу пацова. Ова метода захтева велику прецизност због чињенице да се материјал мора апликовати у узан простор између коренова секутића и првих молара који се код ових животиња налазе у блиском односу (90). Да би се избегао могући контакт између

испитиваног ендодонтског материјала и периодонталног лигамента, поједини истраживачи препоручују да тестове имплантације треба спроводити на тибији и фемуру малих животиња (91). Без обзира на поменути ризик, сматра се да је имплантација у кост мандибуле погоднија, јер структурне разлике између мандибуле и других костију могу да утичу на процесе зарастања (90, 92).

Циљ овог експеримента био је да се испита реакција кости на екстремни експериментални стимуланс у односу на хомеостатске и нормалне морфофункционалне елементе, као и на истостепену провокацију репарацијске моћи коштаног ткива. Начињен дефект је надражај који захтева ремоделацију. Том приликом долази до провокације нормалних перикавитарних структура које трпе механички и термички утицај током препарације, чиме се мењају васкуларни и нутритивни односи, а материјал који се уноси у дефект постаје физичка и хемијска препрека која стоји на путу репарацији.

У односу на *restitutio ad integrum* која се код пацова очекује после 35 дана (93), у овом истраживању материјал на бази калцијум хидроксида (*Apexit*) није довео до продужавања периода репарације, нити до алтерација у коштаном ткиву. Младо коштаног ткиво ламеларне грађе је у потпуности затворило дефект, а силер у дефекту није уочен. Није регистрована асиметрија у репарацији, па се *Apexit* не може сматрати узрочником грануломатозне и макрофагалне реакције, већ само нормалног запаљенског стања. Запажена минимална разлика у односу на контролну групу почива на релативно честом присуству базофилних цементних линија на периферији остеона и у обе групе је уочена приближно иста брзина репарације.

Материјали за дефинитивну оптурацију на бази калцијум хидроксида могу иницијално да изазову инфламацију која се током времена прогресивно смањује или потпуно ишчезава (34, 94). Умерену до јаку инфламацију седмог дана од имплантације описују аутори који су имплантирали силер на бази калцијум хидроксида (*Sealer 26*) у субкутано ткиво пацова. Инфламацију су забележили и 42. дана, али је она била слабијег интензитета (94). Инфламативна реакција седмог дана од имплантације у субкутано ткиво пацова је такође била јака и при испитивању три различита силера на бази калцијум хидроксида (*Sealapex*, *Apexit*, *Sealer 26*). Значајно слабија инфламација је била запажена 21. дана. Овакве резултате аутори објашњавају чињеницом да су свеже замешани материјали иритативнији и потенцијално цитотоксичнији (34).

Zmener i cap. су код једног од два испитивана материјала на бази калцијум хидроксида (*CRCS*) имплантирана у субкутано ткиво пацова, такође описали смањење инфламативног одговора 30. и 90. дана, али, и појачавање инфламације код другог материјала (*Sealapex*) Добијене резултате приписују састојцима тестираних материјала, као што је титанијум диоксид из *Sealapex*-а (који је лако растворљив у ткиву и може изазвати реакцију страног тела), и еугенол из *CRCS*-а који је доказани иританс (95).

Bernath и *Szabo* су указали на постојање благе инфламације после шест месеци од препуњавања канала корена зуба примата *Apexitom*. Они нису уочили реакцију инфламације код случајева паста није била пребачена преко апекса, па аутори то објашњавају непоштовањем биолошког концепта лечења и специфичном реакцијом ткива примата (92).

Резултати добијени у овом истраживању нису у складу са наведеним јер показују хроничну инфламативну реакцију само 15. дана од имплантације, што представља природан ток зарастања. Запажа се мекоткивни калус ресорптивне природе, али и реакција у коштаном ткиву удаљеном од дефекта код животиња жртвованих 15. и 30. дана. Изразито су биле развијене ендоосеалне комуникације по типу Фолкманових и Хаверсових канала, што указује да коштаном ткиво пролази кроз процесе сазревања и ремоделације. С обзиром да су материјали за дефинитивно пуњење канала корена на бази калцијум хидроксида настали додавањем калцијум хидроксида формулацијама са цинк оксидом или смолама (22), количина и концентрација калцијум хидроксида у њима, као и присуство других компонената би могла да утиче на различиту реакцију ткива на ове материјале (94). Поред тога, на резултате може утицати избор животињских модела, ткива (субкутано, коштаном, пуњени или препуњени зуби), као и начин имплантације (убризавање силера у ткиво, уношење помоћу силиконских или тефлонских носача) (89).

Restitutio ad integrum након 60. и 90. дана са сазревањем и ремоделацијом кости је у сагласности са резултатима из литературе за дуже периоде имплантације (92, 95, 96). Ово се објашњава биокомпатибилношћу употребљених материјала и чињеницом да се ткиво постепено опоравља после хируршке трауме.

Стимулацију калцификације применом материјала на бази калцијум хидроксида, потврђују аутори који су ове силере имплантирали субкутано код замораца (97). Значајност својих резултата објашњавају чињеницом да су калцификате добили у меком ткиву. Сличан став деле и аутори који су установили да третирање дефекта у мандибули пацова суспензијом калцијум хидроксида пре оптурације минерал триоксид

агрегатом (МТА) има повољан исход. Колагена влакна су била боље организована и дебља, а новоформирана кост трабекуларне грађе и са широким крвним судовима и великим бројем остеоцита и остеобласта. Образлажући добијене резултате, истраживачи су навели да суспензија калцијум хидроксида стимулише калцификационе ензиме остеобласта, а високи рН обезбеђује средину без бактерија (98).

Додавање калцијум хидроксида *Portland* цементу, у експерименту спроведеном на мандибуларним дефектима паса, није довело до убрзавања процеса регенерације. Разлог томе, би могла бити чињеница да је материјал са додатком калцијум хидроксида растворљивији, као и да високе концентрације калцијум хидроксида могу бити цитотоксичне (32).

У клиничкој студији *Waltimo u cap.* која је спроведена на 204 зуба, канали су били пуњени материјалом на бази цинк оксида (*Proco Sol*), материјалом на бази калцијум хидроксида (*Sealapex*) и материјалом на бази цинк оксида са додатком калцијум хидроксида (*CRCS*). Радиографском и клиничком проценом, после 2 године, зарастање је оцењено као најповољније после употребе *Sealapex*-а, док после 3 и 4 године није било значајне разлике између испитиваних силера. Разлику после опсервационог периода од 2 године аутори објашњавају различитим инфламативним одговором на различите материјале, као и чињеницом да *Sealapex* има већу алкалност и концентрацију јона калцијума у односу на друга два испитивана материјала (99).

У овој студији, *Apexit* није имао компромитујући ефекат на репарацију кости, није изазвао контактну инхибицију, али није било ни значајног стимулативног ефекта. Алкалност испитиваног материјала у овој студији је по произвођачу 8,5, што је далеко ниже од рН која прелази 12 код чистог калцијум хидроксида чији је стимулативни ефекат на минерализацију већ доказан (96, 98). Са друге стране, *Apexit* спада у биокompatibilне материјале, не садржи значајно иритативне компоненте које би евентуално утицале на успоравање или ометање процеса зарастања (96).

Ослањајући се на добијене резултате овог истраживања, може се претпоставити да препуњавање овим материјалом не би значајно умањило биолошки потенцијал кости да зацели. Ово истраживање је такође показало да испитивани материјал (*Apexit*) није довео да трајног и значајног нарушавања морфофункционалних односа у коштаном ткиву после опсервационих периода од 15, 30, 60 и 90 дана.

Периапексно зарастање након ендодонтског третмана подразумева регенерацију кости, поновно враћање интактности периодонталног лигамента и депозицију цемента око апекса корена зуба (35). Калцијум хидроксид у додиру са водом у процесу дисоцијације ослобађа јоне калцијума. Квантитет калцијумових јона одређује његов потенцијал да учествује у минерализацији ткива (100), јер је доказано да су ови јони потребни за ћелијску миграцију, диференцијацију као и за минерализацију (101).

Тачан механизам минерализације стимулисане калцијум хидроксидом није познат (35). Постоји више претпоставки:

- Поједини аутори сматрају да висок рН који обезбеђује велика количина хидроксиленних група појачава репарацију и активира калцификацију. Долази до иницијалног дегенеративног одговора одмах после блиског контакта који је праћен минерализацијом и осификацијом (102). Осим тога, рН калцијум хидроксида неутралише млечну киселину из остеокласта и спречава разлагање минералних компонената. Електрохемијска реакција, такође, активира алкалну фосфатазу која игра важну улогу у формирању тврдог ткива (35).
- Повећана концентрација калцијумових и хидроксиленних јона у комбинацији са високом рН може имати стимулативни ефекат на ензимске реакције а самим тим и на минерализацију (103).
- Калцијум хидроксид денатурише протеине који се могу наћи у каналу и чини их мање токсичним (35).
- Калцијум хидроксид активира калцијум - зависну аденозин трифосфатазу која је повезана са формирањем тврдог ткива (104).
- Калцијум хидроксид може да дифундује кроз денталне тубуле и на тај начин да комуницира са простором периодонталног лигамента како би спречио екстерну ресорпцију и убрзао зарастање (102, 103).
- Могућа је интерактивна улога калцијум хидроксида са цитокинима и факторима раста (98).
- Повећана концентрација калцијумових јона игра улогу у стимулацији активности ензима калцификације остеобласта (103).

Субкутани имплантати код пацова су показали формирање калцификованог ткива које подсећа на кост (35). Сличан експеримент је спроведен и ињекцијом у хиподермално ткиво замораца и показао различите степене калцификације након 80 дана

(97). Експеримент на пацовима је указао да калцијум хидроксид доприноси бољој организацији колагених влакана, и повећању дебљине новоформиране кости са трабекуларном грађом, појави широких крвних судова и већег броја остеоцита и остеобласта (98). Међутим, у једној сличној студији ово створено калцификовано ткиво није садржало ћелије, па се није могло окарактерисати као коштаном већ пре као калцификована ткивна формација (105).

У прва два експериментална периода (15 и 30 дана), унутар експерименталних дефеката, у овој студији, макроскопски је запажено присуство или мањи остаци материјала (*Endomethasone N*). Током технике обраде узорковане кости и израде хистолошких препарата, оптурациони материјал је у највећем броју случајева у потпуности или делимично испао са места имплантације, а експериментални дефекти светлосно микроскопски су били представљени као празни простори. У друга два експериментална периода (60 и 90 дана), макроскопски и светлосно микроскопски примењени оптурациони материјал (*Endomethasone N*) није уочен.

На месту експерименталног дефекта испуњеног *Endomethasone N*-ом уочени су рани знаци коштане ресорпције, гранулационо и фиброваскуларно везивно ткиво са назначеном васкуларном компонентом, као и оскудан хронични инфламативни мононуклеарни ћелијски инфилтрат који је био знатно слабије изражен у односу на контролну групу. Знаци запаљења нису били упадљиви ни тридесетог дана од имплантације осим код једне животињ где је уочена циновско-ћелијска реакција на страном тело. Шездесетог дана од имплантације је уочен фокални хронични ћелијски инфилтрат који се повукао до последњег опсервационог периода. Везивно ткиво је било боље организовано у ранијим периодима у контролној групи. У каснијим периодима код узорака са имплантираним *Endomethasone N* -ом везиво није било у потпуности замењено младим коштаном ткивом као код контролне групе. Може се рећи да *Endomethasone N* успорава ток репарације изазивајући одложену инфламативну реакцију ткива. У подручју удаљеном од дефекта, присутна је била кост са формираном остеоцима и лако проширеним Фолкмановим и Хаверсовим каналима и израженим граничним цементним линијама на периферији остеоона. Од 60. дана кост је имала нормалну морфологију.

Код ране реакције ткива, ови резултати се не поклапају са резултатима других аутора (42, 90, 106). *Ogasawara и сар.* су, слично овој студији, имплантирали силере на бази *ZnOЕ (Canals)* и гласјономер цемента (*KT-308*) у мандибуле пацова. Три дана после имплантације *Canals* је изазвао јаку иницијалну инфламацију у околном ткиву,

док је та реакција изостала око материјала *KT-308*. Двадесетог дана *Canals* је углавном био апсорбован, док је *KT-308* остао у препарисаном кавитету у кости. Ови резултати се објашњавају чињеницом да гласјономер цементи могу да се вежу за хидроксиапатит кости, и да су мање растворљиви, док је материјал на бази цинк оксида са еугенолом растворљивији (42).

Слична рана реакција се среће и у студијама других аутора (90, 94). *Super EBA* (на бази цинк оксида и еугенола) је показао благу до умерену инфилтрацију инфламативним ћелијама после 4 недеље од имплантације у мандибуле замораца. Ова реакција се смањивала временом и потпуно је нестала до 12. недеље. У овом истраживању није било ометања зарастања нити појачане реакције инфламације (90). Иницијални инфламативни ефекат се приписује еугенолу и етоксibenзоевој киселини (састојак *Super EBA*) који се ослобађају из (107), и чије се отпуштање смањује са везивањем материјала (108). Висок степен везивања ових супстанци за серум и екстрацелуларне протеине може допринети редукованој токсичности и пратећој благој инфламацији (109).

Рана реакција је добијена и у студији *Triches u cap.*, где су испитивани хистоморфолошки параметри као што су - квантитет инфламативних ћелија, присуство крвних судова, зона некрозе и дебљина фиброзне капсуле. Аутори су дошли до закључка да су сви тестирани силери (*Endomethasone N*, *Endofil* (на бази ZnO), *Sealer 26* (на бази $CaOH_2$)) имплантирани у субкутано ткиво пацова иританси, чија се токсичност временом смањује. *Endomethasone N* у овој студији је после 7 дана, показао благу до умерену ткивну реакцију са преминацијом хроничних инфламативних ћелија, док је 42. дана ткиво остало благо инфламирано са присуством лимфоцита, фибробласта и добро организованих колагених влакана (94).

Подаци из литературе, код испитивања *Endomethasone-a in vivo* субкутаном тестом, указују на резултате различите од добијених у овој студији. *Zafalon u cap.* су установили умерену до јаку инфламативну реакцију након 15 дана од имплантације, а после 30, 60, 90 дана реакције није било (88). С обзиром да се ради о истом временском периоду, разлике се могу приписати експерименталној процедури и разлици у саставу материјала *Endomethasone* и *Endomethasone-N*.

Разлике у реакцији ткива на силере који садрже цинк оксид са или без еугенола су испитивали *Mutoh u cap.* у експерименту на зубима пацова. После 7 дана од пуњења, код свих материјала се јавила инфламативна реакција, али је она код силера са еугенолом била умерена за разлику од јаке инфламације која је запажена код *Canals N*.

Четрнаестог дана, инфламативних ћелија није било, а периапексно ткиво је било опорављено код *Canal Sealer-a* и *Canals-a*, док је код силера без еугенола уочена репарација иако су инфламативне ћелије и даље биле присутне. Аутори сматрају да се сви тестирани материјали могу сматрати биокомпатибилним без обзира на различит степен инфламације током процеса зарастања (89).

Резултати ове студије су сагласни са резултатима других аутора и потврђују да *Endomethasone N* у дужем временском периоду успорава процесе репарације и изазива касну запаљенску реакцију (92, 94, 110).

У истраживању које су спровели *Suzuki & Souza*, код *Endomethason-a* није запажено идеално зарастање ни после 90 дана. Експеримент је спроведен на псима чији су канали корена зуба препуњавани овим материјалом, а затим патохистолошки анализирана реакција перирадиксног ткива. Хронични запаљенски ћелијски инфилтрат различитог степена јавио се код свих узорака, док су гигантске ћелије биле присутне код осам од десет узорака (110).

Неадекватно зарастање после дужег временског периода описано је и у експерименту на мајмунима где су канали корена пуњени или препуњавани *Endomethasone-ом*. После шест месеци код 6/9 канала пуњених *Endomethason-ом* није било инфламативне реакције док је хронична лимфоцитно/плазмоцитна инфилтрација запажена код 3/9 пуњених канала. Код оба препуњена канала регистрована је грануломатозна реакција са циновским и епителоидним ћелијама постављеним на површини силера. Аутори ово објашњавају чињеницом да оштећење периапексног ткива може бити у вези са ослобађањем одређених састојака, пре свега параформалдехида, који може иницирати хроничну грануломатозну реакцију (92). Одговор ткива на ендодонтски материјал углавном зависи од количине силера и површине контакта између материјала и ткива која га окружују, па се бурнија реакција очекује код препуњених канала (92).

Ова студија такође указује на хроничну инфламативну реакцију коштаног ткива на *Endomethasone* у каснијим периодима (30. и 60. дана). Деведесетог дана од имплантације није било знакова запаљења а преовладавали су регенеративни процеси. Ови се резултати не слажу са налазима који хронични запаљенски инфилтрат региструју и после периода дужих од 90 дана (шест месеци), али су сагласни са ауторима који указују на благу инфламацију са знацима регенерације после 42. дана од субкутане имплантације *Endomethasone-a* код пацова (94).

Материјали на бази цинк оксида са еугенолом (*IRM, Super EBA*) су показали боље особине у односу на материјале на бази гласјономер цемената у студији аутора *Trope и сар.* на зубима паса. После шест месеци, патохистолошки су пратили хистоморфолошке карактеристике- инфламативне ћелије, формирање кости и укупно периапексно стање. Најбоље резултате је показао *Super EBA* и једино са *IRM*-ом та разлика није била статистички значајна. Различите резултате, у односу на друге истраживаче, аутори објашњавају чињеницом што је у овом експерименту канал био инфициран за разлику од сличних студија (111).

Конвенционални цементи на бази цинк оксида и еугенола су усавршавани са циљем појачања снаге везивања за дентин и смањења њихове растворљивости. Растворљивост *Super EBA* сматра се умереном (1%) у поређењу са конвенционалним цементима на бази цинк оксида са еугенолом (106). *Endomethasone* може бити споро дезинтегрисан у каналу корена зуба после 10 недеља у влажној средини што може изазвати успорено ослобађање цитотоксичних компонената као што су еугенол и тимол (66). Ослобађање токсичних састојака зависи од растворљивости материјала у ткивним течностима и степена изложености, па је зато код препуњавања канала корена знатно повећан ризик од штетних ефеката материјала за пуњење (15).

Највише састојака *Endomethasone*-а ослобађа током реакције везивања што се може објаснити великом растворљивошћу материјала (9, 66). Компоненте силера лакше дифундују у свеже замешаном стању, иако се слободан еугенол може ослободити хидролизом и из везаног материјала (107). Микроцурење код канала пуњених *Endomethasone*-ом спада у најизраженија у поређењу са оптурационим материјалима другачијег хемијског састава (9). Континуирано испуштање токсичних компонената попут еугенола и параформалдехида може објаснити перзистирање инфламације током дужег временског периода. Еугенол (4 алил-2-метоксифенол) је екстракт уља каранфилића и представља састојак цинкоксид еугенола (*ZnOE*). Изазива периапексну токсичност и инхибише раст и пролиферацију *U2OS* хумане остеобласне ћелијске линије. С обзиром да ћелијски раст, везивање, пролиферација и синтеза матрикса играју важну улогу у зарастању рана и ткивној регенерацији, може се претпоставити да ослобођени еугенол може узроковати поремећаје у зарастању (112). Иако је тешко одредити количину еугенола који се током микроцурења ослобађа из материјала, доказано је да је његова токсичност директно пропорционална количини и дужини експозиције (44). Други аутори су указали да еугенол има утицаја на инхибицију формирања остеокласта што може

имати терапеутско дејство код обољења карактерисаних претераном остеохондралном активношћу (45). Може деловати хепатотоксично, алергено и мутагено (46, 47). Са друге стране, еугенол је моћно антимикуробно средство и као такав има јак и дуготрајан ефекат. Антимикуробно дејство је пожељно јер је присуство бројних микроорганизама могуће и код коректно обрађеног и дезинфикованог канала корена зуба (113).

Параформалдехид деполимеризацијом даје формалдехид, који се користи као дезинфицијенс, фунгицид и фиксатив. Формалдехид се ослобађа из појединих материјала за оптурацију. Ради се о веома реактивном једињењу са цитотоксичним, мутагеним и алергијским потенцијалом (49). Негативне стране могу бити и релативно кратко-трајно дезинфекционо дејство, парестезија нерава у близини, анкилоза, односно системска дистрибуција формалдехида (41, 114). У ендодонтским материјалима се користи као дезинфекционо средство или учествује у поликондензацији материјала. Начин припреме, однос праха и течности, време после везивања као и површина контакта су такође фактори који могу утицати на ослобађање формалдехида (114). Најпознатији међу материјалима за оптурацију каналног система који садрже формалдехид су *Endomethasone*, *Top Seal*, *N2* и *AH26*. Код *AH26* формалдехид настаје у реакцији између бисфенола А и хексаметилентетрамина. Произвођачи овог материјала су развили унапређену верзију која не садржи формалдехид (*AH Plus*). Инфрацрвена и електронска спектроскопија је ипак показала минимално ослобађање формалдехида и из овог материјала (60). Произвођачи *Endomethason-a* су зато произвели његовог наследника - *Endomethasone N* који не садржи формалдехид. Америчка асоцијација ендодоната је једна у низу организација које се залажу против употребе материјала који садрже параформалдехид, због нежељених ефеката које могу изазвати (115).

Поред еугенола и параформалдехида, токсичне ефекте могу имати и ароматична уља (уље пеперминта, аниса, каранфилића) која улазе у састав материјала за оптурацију на бази цинк оксида (44).

Хидрокортизон ацетат је глукокортикоид који има улогу да превенира ослобађање супстанци које изазивају инфламацију. Системски глукокортикоиди су познати као инхибитори зарастања рана због глобалног антиинфламативног дејства и супресије ћелијског одговора, односно пролиферације фибробласта и синтезе колагена (116). Осим утицаја на зарастање, системски кортикостероиди могу повећати ризик од инфекције. Ниска локална доза кортикостероида код хроничних лезија убрзава зарастање рана, смањује бол и ексудацију (50). Ипак, изгледа да нема слагања око ефекта који

антиинфламативни лекови имају на зарастање. Испитују се различити лекови и користе различите технике што додатно отежава анализу литературе. Повређено ткиво иницира инфламативни одговор - настаје локални едем, оток, бол (116). Антиинфламативно средство може блокирати овај одговор. Са друге стране, глукокортикоиди инхибирају и синтезу колагена као и остеопрогениторну и остеобласну активацију (51). Није познато да ли је могуће антиинфламативне карактеристике кортикостероида одвојити од колаген-инхибиторних карактеристика. Уколико је доза потребна да смањи локалне знаке запаљења мања од оне потребне да негативно утиче на синтезу колагена онда би се могао изоловано користити позитиван ефекат без ометања процеса зарастања (116). Исти аутор указује да се после дужих периода од 48 дана, групе третиране локално кортикостероидима и оне које нису, налазе у фази ремоделације али да је она није једнако изражена. Изгледа да кортикостероиди на неки начин мењају правац простирања и организацију колагених влакана (116). Ово истраживање указује на могућност да кортикостероиди само успоравају а не инхибишу зарастање током дужег временског периода. Постојање разлика у односу на контролне групе ипак доказује штетан утицај као и инфериорну хистолошку организацију третираних ткива (116). Има доказа и да краткотрајна систематска примена дексаметазона негативно утиче на рано коштано зарастање код модела мандибуларног дефекта али нема значајног утицаја на у каснијим фазама зарастања. Ова студија доказује и смањену синтезу колагена као и смањену диференцијацију мезенхималних ћелија у остеопрогениторне и остеобласте, што би могао бити механизам утицаја дексаметазона (51).

Присуство кортикостероидне компоненте у *Endomethasone*-у, у клиничком смислу, може имати позитивну страну. Кортикостероид има могућност да маскира евентуалну постоперативну симптоматологију (51). Кортикостероиди спречавају иницијалну реакцију запаљења и ометају рано зарастање инхибицијом остеогене диференцијације. Реакција запаљења је реакција одбране и неизбежан пут до зацељења. Утицај дексаметазона на метаболизам калцијума није занемарљив. Гликокортикостероиди инхибишу производњу колагена као и активацију остеопрогениторних и остеобласних ћелија. На тај начин долази до инхибиције остеогенетске матурације калуса (51).

Још један ефекат антиинфламативних гликокортикоида се огледа у њиховом инхибиторном утицају на циклооксигеназу (*COX*), ензим који је одговоран за формирање више биолошких медијатора међу којима су и простагландини (117). Изоензим *COX-2* учествује у иницијалним реакцијама остеогенезе, матурацији остеобласта и

регулацији гена везаних за формирање коштаног ткива. У процес зарастања коштаног ткива укључен је велики број ћелија: остеобласти, њихове зреле форме, остеокласти и друге. Два су важна момента остеокластне активности. Први, током инфламативне фазе, када је неопходно уклонити комплетну некротичну кост из простора ране. Други, током фазе ремоделације, који одговара ресорпцији сувишног минерализованог ткива калуса (118). Међутим, краткотрајно третирање кортикостероидима нема утицаја на активирање остеокласта у зарастању кости (51). Поједина *in vitro* истраживања указују на другачије резултате у односу на горе наведене, па се могу наћи подаци да дексаметазон у одговарајућој концентрацији појачава диференцијацију и минерализацију остеобласних ћелија пореклом из хумане кости (119).

Материјали за пуњење канала корена зуба су врста имплантата јер трајно остају у организму тако да дејство њихових кортико компоненти није упутно поредити са системском применом сличних препарата у кратком временском периоду. У овом истраживању је установљено да контролна група показује већи степен зарастања у шездесетодневним узорцима у односу на експерименталну, што би се могло објаснити чињеницом да потенцијал гликокортикоидне компоненте не траје неограничено дуго.

Има различитих ставова о томе да ли дексаметазон кроз дужи временски период омета зарастање (51, 119, 120). У овом истраживању, резултати показују да мали дефекти спонтано зарастају за 60 дана (контролна група) док су у експерименталној групи (дефекти пуњени *Endomethasone N*-ом), осим процеса зарастања, уочени и знаци истовремене ћелијске реакције.

Endomethasone може иререверзибилно инхибирати спровођење акционог потенцијала код френичног нерва пацова. Међутим, инхибиторни ефекти *Endomethasone*-а су реверзибилни, мада много израженији него код *Sealapex-a* или *Calciobiotic rot canal sealer-a* (121).

У овом истраживању, у прва два експериментална периода (15 и 30 дана), унутар експерименталних дефеката макроскопски је запажено присуство или мањи остаци употребљеног материјала (Јодоформ цемент). У друга два експериментална периода (60 и 90 дана), ни макроскопски ни светлосно микроскопски остаци материјала нису уочени. Током технике обраде узорковане кости и израде хистолошких препарата, оптурациони материјал је у највећем броју случајева у потпуности или делимично испао са места имплантације, а експериментални дефекти светлосно микроскопски су били представљени као празни простори.

У односу на *restitutio ad integrum* која се код пацова очекује после 35 дана (93), у овом истраживању испитивани материјал (Јодоформ цемент) је довео до продужавања периода репарације. Деведесетог дана је експериментални дефект осим младим коштаном ткивом ламеларне грађе јошувек био делом испуњен везивним ткивом. Реакција инфламације која нормално прати експерименталну процедуру, код узорака пуњених Јодоформ цементом је била нешто јачег интензитета. Поред изразитог инфламативног инфилтрата, запажен је и крвни подлив у близини материјала. У једном узорку из првог експерименталног периода је уочена и циновско-ћелијска реакција у фиброзном везивном ткиву око материјала. Тридесетог дана, инфламација је била неупадљива, са присутним калусом и мањим депозитом остеоида. Процес регенерације коштаног ткива је прогресивно напредовао до последњег опсервационог периода (90 дана) али до краја није достигао темпо контролне групе. На периферији експерименталног подручја уочена је надражена кост, са остеоцима већих димензија, међусобно ограниченим упадљиво проширеним базофилним цементним линијама и дилатираним Хаверсовим и Фолкмановим каналима.

Јодоформ цемент је као средство за пуњење канала корена зуба на нашим просторима дуго времена био средство избора и данас је у употреби. Због тога је нашао место у овом истраживању иако није било могуће наћи велики број упоредних студија.

Geib и сар. су имплантирајући силере у дорзално везиво пацова дошли до закључка да су сви материјали изазвали инфламативни одговор (од благог до умереног), фиброангиобластичну пролиферацију и формирање колагених влакана. Цинк оксид са еугенолом и јодоформом је одабран, јер је широко примењиван у ендодонцији млечних зуба где је јодоформ као радиоконтрастни агенс додат цинк оксиду. Овај материјал је показао слабију биокompatibilност од друга два (*MTA Filapex* и *Portland cement*). До краја свих испитиваних периода (7 и 15 дана) перзистирао је инфламативни инфилтрат. После 15 дана било је остатака нересорбованог материјала у ткиву у близини дискретне формације колагених влакана (122).

У овој студији, материјал са цинк оксидом и јодоформом (али без еугенола) је такође изазвао инфламативни одговор јачег интензитета. Резултати се подударују и када је у питању заостали, нересорбовани материјал 15. дана, који је у овој студији регистрован и после 30 дана од имплантације. Интензива инфламативни инфилтрат се може објаснити присуством неvezане фосфорне киселине из цинк фосфатног цемента. *In vitro* тестови су показали да цинк фосфатни цемент изазива умерен до јак ефекат на

ћелије пулпе али се тај утицај временом смањује. Убризан у пулпу пацова, цинк фосфатни цемент може изазвати фокалну некрозу. Цитотоксични ефекат се углавном приписује почетно ниској рН вредности од 4,2 (123), а има и података да фосфорна киселина може изазвати потпуни колапс микроциркулације непосредно после апликације (124).

Gulati u cap. су анализирали и евалуирали ткивну токсичност три различита силера на бази цинк оксида (конвенционални цинк оксид еугенол, цинк оксид са параформалдехидом, цинк оксид са јодоформом), субкутаном имплантацијом код пацова. Силери базирани на цинк оксиду изазивају различите степене инфламативних одговора. Цинк оксид са јодоформом је показао појачање инфламације од првог до седмог дана а затим изразито смањење петнаестог дана. Силер са јодоформом, је изазвао најмању инфламацију, а највећу силер са садржајем параформалдехида (125).

Материјал пребачен преко апекса у везивном ткиву периапексне регије се понаша као страно тело. Везивно ткиво има тенденцију да елиминише пребачену пасту или да је изолује фиброзна капсулом. Када пребачени материјал формира конзистентну масу нерастворљиву у телесним течностима онда околно ткиво тежи да је инкапсулише (126). Ћелије одбране могу да неутралишу ефекат благо иритирајућих материјала, али не и изразито иритирајућих. Са друге стране, када се пребачен материјал не стврдњава, он се дезинтегрише у периапексном простору брзом ресорпцијом. Пасте на бази јодоформа имају предности - ресорбују се из периапекса и фуркације помоћу макрофага за једну до две недеље, неутралишу токсине и стимулишу репарацију кости (126), али их није могуће директно поредити са материјалом сличног састава који је тестиран у овој студији, а који се ресорбовао после 60 дана. Разлика је вероватно у садржају фосфатног цемента коме је за разградњу потребно дуже време. Изгледа да јодоформ не омета биолошке карактеристике калцијум хидроксида када се комбинују, што потврђују слични хистолошки резултати добијени код материјала са додатком јодоформа и без додатка код експеримента на псима (126). У претходном истраживању истих аутора, у трајању од 6 месеци инфламативна реакција периапексног ткива је била јача, пространија и чешћа а до затварања није дошло. Ово указује на значајан утицај времена (127).

У истраживању које је подразумевало пуњење зуба паса различитим материјалима- *maisto antiseptic paste* (ZnO, јодоформ, тимол, хлорфенол камфор, анхидрид ланолина), калцијум хидроксид – јодоформ (једнаке количине) и *Grossman cement* посматрана је реакција ткива после 18 месеци. Најтеже се ресорбовао *Grossman cement* а најлакше комбинација калцијум хидроксида и јодоформа. *Grossman cement* није омо-

гућио затварање апекса за разлику од силера са јодоформом који су то омогућили (35% код *maisto antiseptic paste* и 15% код калцијум хидроксид – јодоформ пасте). Као објашњење аутори наводе стимулативне ефекте састојака материјала (128).

Више студија је урађено на тему додавања јодоформа силерима различитих састава како би се побољшале њихове особине (радиоконтрастност, време везивања и антимикробно дејство) (129, 130, 131). Тако је додавање јодоформа у прах материјала - *Sealer26* довело до промена у његовим физичко-хемијским особинама. Растворљивост и време везивања су повећани, смањена је рН вредност, а вискозност и испуштање калцијума су остали исти (130). Додавање јодоформа у прах силера је довело до убрзаног повећања иницијалног и финалног везивања. Додавање јодоформа је смањило количину хексаметилентетрамина који у ствари у реакцији са бисфенол-епокси смолом доводи до процеса везивања. Вероватно су ове промене довеле до повећања растворљивости. Присуство киселих компонената у силерима као што је бис-фенол смола може изазвати реакцију са хидроксилним јонима изазивајући пад рН вредности. Снижавање вредности електрохемијске реакције може бити и последица реакције везивања материјала (130). Када се дода *Sealapex*-у, јодоформ не доводи до промене у хистолошком смислу (131). Други аутори су у сличном експерименту добили супротне резултате када је растворљивост у питању. *Zuolo u cap.* су додавали различите количине (5%,7%,10%,30%) јодоформа материјалу *Sealer26* и дошли до закључка да додавање јодоформа не мења његову радиоконтрастност (129), али смањује растворљивост и повећава вредности времена везивања, вискозност и димензионалну стабилност. Додавање 30% јодоформа у *Sealer26* доводи до значајног редуковања солубилности. Велика растворљивост силера је неповољна јер може довести до ослобађања материја које иритирају пери-апексна ткива и могу омогућити формирање простора између канала и материјала за пуњење. Повећање вискозности код групе са 30% јодоформа може бити везана за мање честице радиоконтрастног агенса, јер када су честице мање вискозност је већа. Дуже време везивања је нађено у групи са 30% јодоформа и може се објаснити мањом количином прашкастог дела присутног у финалној мешавини а самим тим и ниским нивоом хексаметилентетрамина који је акцелератор у реакцији везивања овог силера (129).

У прва три експериментална периода ове студије (15, 30 и 60 дана), унутар експерименталних дефеката макроскопски је запажено присуство или мањи остаци употребљеног материјала (*AH Plus*). Због технике обраде и израде хистолошких препарата, оптурациони материјал (*AH Plus*) је у највећем броју случајева испао са места

имплантације, а предео дефекта светлосно микроскопски био представљен као празан простор. Деведесетог дана након имплантације и макроскопски и светлосно микроскопски примењени оптурациони материјал (*AH Plus*) није уочен.

Петнаестог дана после имплантације, на месту нересорбованог материјала (*AH Plus*) запажени су дефекти и фиброваскуларно везивно ткиво по типу калуса са умереним присуством ћелијских елементата хроничне неспецифичне инфламације. Запаљење је било више последица реакције на хируршку процедуру имплантације него на употребљен материјал јер има сличан интензитет као у контролној групи. Материјал који је запажен током прва три периода (15, 30 и 60 дана) унутар експерименталног дефекта, налазио се у ресорпцији а његова количина се прогресивно смањивала у функцији времена. Био је окружен остеоκласном и макрофагом активношћу и ретким остобластима. Процеси регенерације и ремоделације су до деведесетог дана били финализовани, а материјал (*AH Plus*) је у потпуности подлегао биолошкој разградњи. Осим промена у пределу дефекта и околна удаљена кост је била надражена и показивала је измењену морфологију, посебно 15. и 30. дана од имплантације а затим се постепено враћала на нормалну грађу до краја опсервације. Ове промене су се огледале у проширеним Хаверсовим и Фолкмановим каналима, повећању обима остеона и наглашеним, проширеним цементним линијама на њиховим границама које су биле присутне у мањој мери и у контролној групи. *AH Plus* није довео до продужавања периода репарације.

Ghanaati и сар. су у свом експерименту имплантације материјала у субкутано ткиво пацова дошли до закључка да проинфламативне карактеристике *AH Plus*-а представљају покушај организма да га разгради. *AH Plus* је у њиховом истраживању показао одличну интеграцију у субкутано ткиво. Његова имплантација је резултовала активним гранулационим ткивом које се састојало од макрофага, фибробласта и малих крвних судова 60 дана након имплантације. Ресорпција се одвијала са периферије јер није запажено присуство макрофага као ни везивног ткива у средишту имплантираног материјала. *Gutta Flow* (на бази силикона) није показао знаке целуларне деградације као ни активног инфламативног одговора (78). Претпоставља се да код *wistar* пацова целуларна ресорпција силера на бази епокси смоле траје 30 – 60 дана након имплантације, са чиме су сагласни резултати ове студије где се тек 90 дана после имплантације материјал у експерименталном дефекту више није могао уочити.

Студије које су испитивале биокompatibilност материјала базираних на пластичној смоли показале су умерену (2, 55, 132, 133) до јаку (134) инфламативну ре-

акцију у раним периодима. После дужих периода, хронична инфламација опада или ишчезава (2, 55, 132, 133, 134). Инфламација коју изазива *AH Plus*, после субкутане имплантације код пацова, опада током времена (7, 30 и 60 дана) и током времена показује сличну инфламативну инфилтрацију као контролна група (133). *Assmann u cap.* су имплантирали материјале *MTA Filapex* и *AH Plus* у фемуре пацова а затим светлосним микроскопом анализирали одговор коштаног ткива после 7, 30 и 90 дана. Резултати су показали да је у иницијалном периоду *MTA Filapex* показао већи ниво неутрофила и био иритативнији од *AH Plus*. Деведесетог дана није било разлике између експерименталних и контролне групе (2). *Farhad u cap.* су имплантирали *AH Plus*, *Epiphanu* и *Grossman* силере у субкутано ткиво пацова. Микроскопска анализа после сва три експериментална периода (15, 30 и 60 дана) је показала да најјачи инфламативни одговор ткива изазива *Grossman* силер, затим *AH Plus*, *Epiphanu* и контролна група. *AH Plus* је у овом истраживању изазвао умерен инфламативни одговор 15. дана и благ одговор 30. и 60. дана. Инфламативни одговор се смањивао током времена (132).

После седам дана од имплантације материјала *Epiphanu*, *AH Plus*, *Pulp Canal Sealer* и *Sealapex* у субкутано ткиво пацова, сви силери су изазвали умерену до јаку инфламативну реакцију. После 15 дана, *AH Plus* је дао умерену реакцију, док је она после тридесет дана била блага. Најнижи степен инфламације у свим периодима опсервације показао је *Sealapex*, а код *Pulp Canal Sealer-a* није дошло до опадања инфламације (55). *Gomes-Filhou cap.* су имплантирали *Endomethasone*, *Pulp Canal Sealer* и *AH Plus* у субкутано ткиво пацова. Патохистолошке препарате су посматрали после 3, 7 и 30 дана од имплантације. Код *AH Plus* је уочена јака инфламативна реакција трећег дана. Интензитет инфламације је био блажи седмог дана са инфилтрисаним макрофагима, плазма ћелијама и лимфоцитима. Тридесетог дана инфламативна реакција је имала јачи интензитет него седмог дана, уз присуство ћелија хроничне инфламације укључујући и циновске ћелије (134).

Има и аутора који налазе перзистирање инфламативне реакције и после иницијалних периода (132, 133, 135). *AH Plus* је изазвао благу инфламативну реакцију код субкутане имплантације после дужег временског периода (60 дана) и та реакција је била блажег интензитета од оне коју су изазвали *Endo Rez* и *Endo Fill* (133). *Sousa u cap.* налазе опадање инфламације код коштане имплантације (од јаке до умерене у периодима од 4 до 12 недеља), али је она ипак присутна (135).

Реакција ткива која се јавила непосредно после имплантације (до 15 дана) вероватније је узрокована хируршком процедуром него токсичношћу материјала. Највећи број силера на бази епокси смола као што је *AH Plus*, показују благ до умерен иритирајући ефекат (60). Због његовог комплексног хемијског састава, многе супстанце могу бити ослобођене из овог материјала у околна ткива и изазвати локалне и опште нежељене ефекте. Ту осим основних састојака спадају и бројни комомери, коиницијатори, стабилизатори и инхибитори. Иритирајуће ефекте могу показати и због неизрегованих мономера који остају после полимеризације и изазивају перзистентну локалну инфламацију (55). Дуготрајна инфламативна реакција ткива на *AH Plus* могла би бити објашњена минималним ослобађањем формалдехида као продукта декомпозиције хексаметиленететрамина (60). Амини који убрзавају полимеризацију код *AH Plus* могу бити одговорни за јаку иницијалну реакцију на овај силер.

AH Plus припада силерима на бази пластичних смола чија је токсичност документована у бројним *in vitro* истраживањима (60, 65, 66, 136). Наводи се да има изразите цитотоксичне ефекте на култури ћелија (136), токсичност је јача непосредно након припреме (мешања) и неколико сати после тога, док је после више дана и месеци токсичност значајно редукована (65). Код овог материјала се запажа краткорочна цитотоксичност која се приписује ослобађању формалдехида у тренутку везивања (60), међутим, пад токсичности је изразит након везивања (60, 66). Ипак, у тестовима имплантације степен токсичности ове групе силера је значајно мањи (43).

Lodiene u cap. су испитивали цитотоксичност материјала *Epiphany*, *AH Plus*, *Endo Rez* и *Roeko Seal* у везаном и невезаном стању на култури ћелија *L929*. *Epiphany* је показао највећу цитотоксичност међу испитиваним материјалима. *AH Plus* је показао значајне токсичне ефекте у свеже замешаном стању али њих није било после 24 часа. Краткорочна цитотоксичност *AH Plus*-а се приписује слабом ослобађању формалдехида које настаје након везивања. *Endo Rez* и *Roeko Seal* нису показали цитотоксичност, или је она била веома слаба (56).

Karapinar-Kazandag u cap. су на култури ћелија (*L929*) испитивали биокомпатибилност 5 силера- *Activ GP* (на бази гласјономер цемената), *AH Plus*, *Epiphany* (на бази пластичних смола), *Endo Rez* (на бази метакрилата) и *Roeko Seal* (на бази силикона). *AH Plus* се показао као слаботоксичан или нетоксичан. Сличне резултате су добили и за *Roeko Seal* док је цитотоксичност силера на бази гласјономер цемента (*Activ GP*) била значајно израженија посебно у најкраћем периоду. Цитотоксичност гласјоно-

мер цемената се често приписује неvezаној киселини али је ово свакако мање значајно у *in vivo* условима где се сматра да дентин има улогу пуфера (79). *In vitro* студије имају још једну специфичност а то је релативно велика површина директног контакта материјала и ћелија у култури. Тај контакт је у клиничким условима мали, и уколико се не ради о препуњавању, ограничен је на апексни и акцесорне отворе (79).

Материјал који је ткиво тежило да ресорбује представљао је препреку на путу исцељења која је вероватно довела до пролонгирања репарације. Без обзира на то, *AH Plus* омогућава коштано зарастање. Присуство силера је омогућило поновно успостављање оригиналне структуре коштаног ткива, а инфламативни одговор се током времена смањивао, па се и он може сматрати биокомпатибилним (2).

И други аутори су добили сличне резултате (2, 96, 137). У студији *Assmann и сар.* силери (*MTA Filapex*, *AH Plus*) су убризгавани директно у коштани дефект у фемуру пацова, како би се симулирала препуњеност ендодонтским материјалом у периапексном региону. Процењивано је присуство баријере од инфламативних ћелија, влакана и тврдог ткива испод препарисаног кавитета. Гледајући формирање баријере од тврдог ткива, све групе су показале комплетно затварање дефекта. У експерименталним групама, сви дефекти су се затворили до 90. дана а у контролној за 30 дана. Разлог овом успоравању процеса зарастања могло би бити присуство материјала као страног агенса и време потребно за његову елиминацију. Резултати су показали да у иницијалном периоду (7 дана), *MTA Filapex* има више неутрофила, тако да је иритативнији него *AH Plus*. Догађаји запажени испод кавитације (инфламативни одговор, кондензација влакана и формирање тврдог ткива) везани су за зарастање и регенерацију коштаног ткива. У свим групама, инфламативни одговор је показао преобладајуће акутне карактеристике (присуство неутрофила) током првог периода, затим је постајао хроничан (лимфоцитно/плазмоцитни инфилтрат) до 30. дана, и готово одсутан до 90. дана (2).

Chisnoiu и сар. су вршили интраосеалну имплантацију силера *Real Seal* (на бази метакрилата), *AH Plus* и *Dual cure* (на бази хидроксиапатита) у калварију пацова а затим патохистолошки анализирали реакцију ткива после 2, 4, 6, 8, 10 и 12 недеља. После две недеље инфламативна реакција могла се видети у свим случајевима са бројним макрофагима и новонасталим фиброзним везивом око имплантираног материјала. Инфламативни инфилтрат код *AH Plus* после четири недеље је значајно смањен. Исти материјал је после 6 и 8 недеља показао присуство зрелог везивног ткива са благим инфламативним инфилтратом који се састојао претежно од макрофага. После десет неде-

ља као и на крају експерименталног периода (12 недеља) долази до акутног смањења инфламативног инфилтрата у експерименталним групама, са присуством зрелог добро васкуларизованог везивног ткива. Код *AH Plus* се запажа метаплазија фиброзног везивног ткива и формирање остеоидног матрикса (137).

При пуњењу зуба паса *Sealapex*-ом (на бази калцијум хидроксида) и *RealSeal*-ом (на бази пластичних смола), аутори су дошли до закључка да оба силера показују ткивну компатибилност *in vivo* и дозвољавају затварање апексног отвора депозицијом минералног ткива после 90 дана. Комплетно “биолошко пуњење” (затварање) је уочено у 50% код *Sealapex*-а и у 22.7% *RealSeal*-а. Није било статистички значајне разлике у групама када су у питању хистопатолошки параметри. Позитивно бојење на остеопонтин, алкалну фосфатазу и RUNX2 било је присутно у обе групе (96).

У овом истраживању, код свих опсервационих периода, унутар експерименталних дефеката се макроскопски је уочен остатак употребљеног материјала (*RoekoSeal*). Међутим, током технике обраде узорковане кости и израде хистолошких препарата оптурациони материјал (*RoekoSeal*) је у највећем броју случајева испао са места имплантације или заостао само у траговима, а експериментални дефекти су светлосно микроскопски били представљени као празни простори.

Петнаестог дана од имплантације је у простору из кога је током обраде препарата са места апликације испао материјал (*RoekoSeal*) запажен фиброзни калус ресорптивне природе при чему је дошло до проширења дефекта током инфламативне фазе. Младо коштаног ткиво ламеларне грађе је у потпуности испунило простор између материјала и захваћеног коштаног ткива до 90. дана. Запажено је релативно често присуство базofilних цементних линија на периферији остеоона који су већег дијаметра али су се у периодима од 60 и 90 дана постепено вратили на нормалну морфологију. *RoekoSeal* није довео до продужавања периода репарације, нити до алтерација у коштаном ткиву. Од свих испитиваних материјала у експерименту *RoekoSeal* и *Apexit* су показали најмање одступања у односу на контролну групу за све опсервиране параметре (степен запаљења, фиброваскуларна пролиферација, реакција удаљене кости) у свим временским периодима. *RoekoSeal* се показао као биолошки неразградив до 90. дана па није дошло до затварања дефекта као код контролне групе. Кост непосредно уз *RoekoSeal* је била репарисана и у потпуности зарасла а материјал добро интегрисан у ткиво.

Ghanaati и сар. су пацовима субкутано имплантирали материјал на бази диметилполисилоксана *GuttaFlow* и после шездесет дана од имплантације микроскопском

анализом уочили добру интеграцију материјала што се поклапа са резултатима добијеним у овој студији. У истраживању *Ghanaati u cap.* није било назнака урастања везивног ткива, што указује на хомогеност и непорозност материјала, који је остао окружен фибрознам капсулом. За разлику од *AH Plus* силера на бази пластичних смола, који је такође био тестиран у овом истраживању, *GuttaFlow* није подлегао биодеградацији, чему одговарају и резултати присутне студије. *Gutta Flow* је остао инкапсулисан у субкутаном ткиву као страном тело. Ови подаци показују да овај материјал индукује инфламативни одговор који доводи до његове изолације фибрознам капсулом у оквиру живог организма јер га инфламативне ћелије домаћина не могу разградити. Последица овога може бити заостајање овог материјала у периапексном ткиву као страног тела у случајевима препуњавања. Аутори у закључку истичу да употреба биоразградивих материјала смањује ризик од инфекције и поспешује периапексно зарастање (78).

Материјал на бази диметилполисилоксана - *RoekoSeal*, може иницијално изазвати инфламацију која се у функцији времена смањује а затим и потпуно нестаје (64, 136). Субкутана апликација *RoekoSeal*-а у ткиво пацова изазива благу до умерену инфламативну реакцију у периоду од 24 сата и 7 дана али се реакција смањује и постаје хронична до 30. дана при чему имплант бива обухваћен фибрознам капсулом (64).

Опадање интензитета запаљења описују и *Derakhshan u cap.* који су анализирали биокомпатибилност силера *RoekoSeal*, *AH26* и *AHPlus* у свеже замешаном и везаном стању. Истраживање је подразумевало субкутану имплантацију, код пацова, које су жртвовали после 7, 14 и 60 дана, а затим узорке посматрали патохистолошки. Добили су стварање фиброзне капсуле различите дебљине око свих материјала, коју су протумачили као добар знак, јер је инфламација била недовољно јака да би спречила фибробласте у формирању капсуле. Студија је показала биокомпатибилност сва три имплантирана материјала, без значајне разлике у степену реакције код свеже замешаног у односу на везано стање. *RoekoSeal* је показао биокомпатибилност без обзира на инфламативну реакцију присутну после 7 и 14 дана јер је била формирана фиброзна капсула (138). Ови се резултати поклапају са резултатима *Lodiene u cap.* на које се они позивају а који су доказали да *RoekoSeal* не показује цитотоксичност ни у свеже замешаном ни у везаном стању (56).

У складу са наведеним студијама су и резултати добијени у овом истраживању, јер је такође запажена хронична инфламативна реакција 15. дана од имплантације, што представља нормалан регенеративни процес после препарације дефекта. Код животиња

жртвованих 15. и 30. дана је уочена реакција кости даље од дефекта са израженим ендоосеалним комуникацијама што указује да коштаног ткиво пролази кроз процесе сазревања и ремоделације. За разлику од поменутих истраживања, у овој студији није запажена фиброзна капсула око имплантираног материјала, али је фиброваскуларно везивно ткиво било присутно у ранијим периодима.

Код неких аутора се налази на изостанак запаљенске реакције већ 14. дана од имплантације (139). *Silva-Herzog и сар.* су дошли до закључка да је *RoekoSeal* биокompatibilан када се имплантира у субкутаног ткиво што друга два испитивана материјала (*AH Plus* и *Sealapex*) нису показала, у опсервационим периодима од 1, 3, 7 и 14 дана. У периоду од 24 часа јавила се блага акутна инфламација, са неутрофилима пре-доминантно. Трећег дана су запажени лимфоцити и фибробласти око материјала, док је формирање фиброзне капсуле запажено седмог дана. Четрнаестог дана је запажено фиброзно оживљено ткиво без знакова инфламације, које иде у прилог биокompatibilности овог материјала (139). Спектрофотометријаска анализа је, у истом истраживању, показала да *RoekoSeal* изазва најмању количину инфламативног ексудата која је била значајно различита од других материјала и контролне групе (139).

У овом истраживању је такође било инфламације у ранијим периодима (15 дана) али постоји разлика у односу на нека истраживања која већ после 14 дана описују повлачење инфламације (64,136,138). Разлике у добијеним резултатима се могу приписати избору експерименталне процедуре која може пролонгирати инфламацију. Наиме, имплантација у коштаног ткиво сама по себи представља повреду која покреће механизме одбране, при чему је апликован материјал додатни надражај, док је трауматски ефекат субкутаног имплантације значајно мањи.

Супротно томе, има аутора који налазе инфламацију и после 30 и 90 дана од имплантације *Roeko Seal-a. Dammaschke и сар.* су запазили задржавање претходно изазване инфламације након 30 дана од пуњења молара пацова. Обрађене и припремљене канале потом су пунили *Aptal-Harz*-ом (на бази цинк оксида са еугенолом), *RoekoSeal*-ом и *2Seal*-ом (на бази пластичних смола) а затим хистолошки посматрали биолошку реакцију инфламираног периапексног ткива. Инфламација је била у најмањој мери изражена код *2Seal*-а, док је тај степен био интензивнији код *Aptal-Harz*-а и *RoekoSeal*-а између којих није било статистички значајне разлике. Резултате објашњавају чињеницом да перзистирајућа инфламација може бити последица иритирајуће природе употребљеног силера (140). Слаб/умерен инфламативни инфилтрат може бити детектован код упо-

требе *RoekoSeal*-а и после 90 дана од пуњења зуба паса, што су аутори *Tanomaru-Filho и сар.* оценили као повољно. *RoekoSeal* је индуковао периапексну репарацију са резултатима сличним као *AH Plus* и *Resilon/Epiphany* који су такође тестирани у овом експерименту. Повољни резултати су добијени и када је у питању репарација - депозиција минерализованог ткива на апексном форамену која је у већини случајева прекривала најмање половину површине апексног отвора (141).

Резултати добијени у овом истраживању нису у сагласности са претходним јер није било знакова инфламације после 15. дана. Показао је одлике биокомпатибилног материјала па се ткиво око њега постепено опорављало и регенерисало са временом. Експериментална процедура оптурације канала код зуба животиња разикује се значајно од коштане имплантације која је била примењена у овом експерименту.

RoekoSeal се најчешће наводи као нетоксичан силер (65). *RoekoSeal* је показао високу компатибилност у односу на *L929* и *HeLa* ћелије (65). Силикон је биокомпатибилан материјал па су овакви резултати очекивани. У дугорочном тесту биокомпатибилности ни *RoekoSeal* ни *AH Plus* нису показали цитотоксичност. Компарацијом цитотоксичности *Endomethason-a N*, *EndoREZ-a*, *Acroseal-a*, *RoekoSeal-a* и *AH Plus-a* на култури ћелија (*HEK-293; Vero*), за периоде од 0 сати, 24 сата, 48 сати, 72 сата, *Chandra и сар.* су дошли до закључка да *RoekoSeal* и *AH Plus* показују средњи степен цитотоксичности а *Endomethason N* најјачи (43).

У студији која се бавила проценом апикалног цурења силера *Roth 801* је показао највећи степен апикалног цурења док је тај степен код *RoekoSeal* и *AH Plus* био значајно мањи и између њих није било статистички значајне разлике. Узрок томе би могле бити различите везе које силери успостављају са дентинским зидом као и блага експанзија код *RoekoSeal* силера која представља предност у односу на материјале који се током процеса везивања контрахују. Још један разлог добром квалитету заптивања могла би бити и чињеница да се добро адаптира уз зидове канала и пенетрира у денталне тубуле. *RoekoSeal* се показао као високо димензионално стабилан (7).

Макроскопски, код свих испитиваних група без обзира на временски период, експериментални дефекти у кости су били у мањој или већој мери испуњени оптурационим материјалом (*Fuji IX*). Током технике обраде узорковане кости и израде хистолошких препарата, оптурациони материјал (*Fuji IX*) је у највећем броју случајева у потпуности или делимично испао са места имплантације, а експериментални дефекти светлосно микроскопски су били представљени као празни простори.

Петнаестог дана од имплантације је у простору из кога је током обраде препарата испао материјал (*Fuji IX*) запажено неспецифично гранулационо и младо фиброзно везивно ткиво са упадљивом васкуларном компонентом и умереним мононуклеарним ћелијским инфилтратом. Острвца кости окружена везивним ткивом била су у ресорпцији што указује на проширење дефекта током инфламативне фазе. Тридесетог дана од имплантације је запажена маркантна остеосинтетска активност са појавом „осификационих центара“ које чине густо збијени остеобласти окружени новодепонованим коштаном матриksom. Процеси репарације и ремоделације су настављени и 60. дана. У истом периоду је код једне од шест експерименталних животиња уочено некротично подручје, јасно ограничено од околне кости појасом ресорпције. Запажен је и изражен инфламативни ћелијски инфилтрат, сачињен од ћелија типичних за хроничну неспецифичну инфламацију. Младо коштаном ткиво ламеларне грађе је у потпуности испунило простор између материјала и захваћеног коштаног ткива до 90. дана. Запажена је надраженост кости периферно од дефекта, у виду повећаног дијаметра остеоона, са наглашеним базofilним цементним линијама и дилатираним Хаверсовим и Фолкмановим каналима. Ова појава је присутна и у контролној групи али је слабије изражена. И у експерименталним и у контролној групи је уочена тенденција постепеног повратка на нормалну морфологију у периодима од 60 и 90 дана. *Fuji IX* није довео до продужавања периода репарације. Материјал се показао као неразградив до последњег опсервационог периода, па није дошло до затварања дефекта као код контролне групе, али је кост непосредно уз *Fuji IX* била репарисана и у потпуности зарасла а материјал добро интегрисан у ткиво.

Студије субкутане и интраосеалне имплантације показале су да су гласјономер цементи биокompatибилни материјали (90, 106, 142). Аутори објављених истраживања углавном су сагласни и око тога да материјали на бази гласјономер цемената непосредно после имплантације у субкутано или коштаном ткиво експерименталних животиња изазивају инфламативну реакцију различитог степена, али она значајно опада са временом и најчешће потпуно ишчезава (71, 72, 90, 142). Резултати ове студије су у сагласности са поменутиm током репараторних процеса.

Vitremer (силер на бази гласјономер цемената) има добру коштану биокompatибилност, у краћем периоду (30 дана) и изазива веома благу до благу реакцију коштаног ткива мандибуле зечева. После 90 дана, у неким случајевима уопште није било реакције (90). Нова кост је била у директном контакту са материјалом што говори у при-

лог претходним студијама о биокомпатибилности гласјономер цемената (106, 143). И када је било присутно, интерпонирано фиброзно везиво је било тање него у случајевима са *Super EBA* (на бази цинк оксида са еугенолом) који је такође тестиран у овом експерименту (90). Основна разлика између два материјала је присуство дебљег слоја интерпонираног везива, које је знак одговора живог ткива на слабе иритансе (143) и не мора се сматрати инфламативном реакцијом јер не омета зарастање суседних ткива. Зато се оба материјала могу сматрати биокомпатибилним. Значајна разлика у резултатима између временских периода за оба материјала, по ауторима, се вероватно односи на функцију времена које дозвољава зарастање, али може указивати и на то да се отпуштање токсичних компонената са временом смањује (90). Резултати добијени у овом истраживању су у складу са описаним изостанком реакције околног ткива после 90 дана као и заостатком имплантираног материјала.

Код имплантације силера на бази гласјономер цемента (*Ketac silver*) у мандибуле замораца уз помоћ тefлонских носача, није било ометања зарастања нити појачане реакције инфламације после периода од 12 недеља. Било је заосталих партикула материјала али је кост око њега била у матурацији и без знакова запаљења. У једном узорку је околна кост у потпуном одсуству инфламације сасвим интегрисала са овим материјалом после 12 недеља. Ткивна реакција у краћем временском периоду која се јавила у овом истраживању објашњена је као реакција на страног тело а не на токсичност материјала (106). Ова студија показује да је *Ketac silver* исти ако не и

супериорнији у односу на *Super EBA* (на бази цинк оксида са еугенолом) који је такође тестиран у овом истраживању када је у питању биокомпатибилност. Резултати добијени у овој студији у складу са овим, јер без обзира што у најдужем опсервационом периоду од 90 дана оба материјала омогућавају зарастање дефекта, процес репарације има бурнији ток код силера на бази цинк оксида са еугенолом (*Endomethasone N*) него код силера на бази гласјономер цемента (*Fuji IX*).

Има и другачијих резултата када се пореде ове две групе силера. Материјал на бази цинк оксида са еугенолом (*Super EBA*) је показао боље особине од материјала на бази гласјономер цемената (у студији означени као Гласјономер 1 и Гласјономер 2), после шест месеци од имплантације судећи по праћеним параметрима - укупно апексно стање, проценат кости и присуство инфламативних ћелија. Истраживање је обављено на зубима паса код којих је претходно изазван пародонтит што може бити узрок

различитих резултата у односу на експеримента код којих је одржавно радно поље без бактерија, док је у описаном истраживању канал био инфициран (144).

Vujašković u cap. су пацовима субкутано имплантирали *Ketac Endo*, силер на бази гласјономер цемента. *Ketac Endo* је седмог дана изазвао умерену до јаку инфламативну реакцију са некрозом. Интензитет реакције се смањивао до 30. дана. Запажени су макрофаги и циновске ћелије са тестираним материјалом обухваћеним у њиховој цитоплазми. Редукција инфламације била је прогресивна до 60. дана када је регистрована као блага и са знацима репарације (71).

Слично овим резултатима, *Valera u cap.* описују редукцију инфламативне реакције после 90 дана у односу на први опсервациони период (14 дана од субкутане имплантације) код свих испитиваних силера - *Sealapex*, *Apexit*, *Sealer 26* и *Ketac Endo*. Сви тестирани силери били су делимично или потпуно фагоцитовани. Верификовано је и то да су одговори ткива на *Sealer 26* и *Sealapex* били повољнији него на *Apexit* и *Ketac Endo* између којих није било значајне разлике (72).

У овом истраживању такође се наилази на смањење инфламативне реакције са временом. Међутим, после 30. дана она се у највећем броју случајева уопште није запажала, док се код поменутих студија описује као блага. Без обзира на евентуално перзистирање благе инфламације и после 30. дана, тестирани силери на бази гласјономер цемената се могу сматрати биокompatibilним. Разлог неподударања резултата би могао да лежи у томе што тестирани материјали немају идентичан састав као и у разликама између субкутане и коштане имплантације. *Fuji IX* који је употребљен у овој студији за основне индикације има изолационе подлоге и испуне а као силер се примењује секундарно.

У експериментима које су објавили *Leonardo u cap.* и *Kolokuris u cap.*, *Ketac Endo* је показао задовољавајућу биокompatibilност после 270 дана код пуњења зуба паса, или после 120 дана код субкутане имплантације (145, 146).

Ogasawara u cap. су објавили резултате коштане имплантације гласјономер цемента за пуњење канала корена зуба (*KT-308*) и силера на бази *ZnOE (Canals)* у мандибулу пацова. Три дана после имплантације није било инфламативне реакције код *KT-308*, док је *Canals* изазвао јаку иницијалну инфламацију у околном ткиву. Двадесетог дана највећи део *KT-308* је остао у кости док је силер *Canals* у највећем делу био ресорбован. Ово се може објаснити чињеницом да се гласјономер цемент везује за хидро-

ксиапатит кости али и његовим слабим растварањем после везивања (42). Овај материјал за разлику од другог на бази цинк оксида није показао запаљење, са чиме се не слажу резултати ове студије.

Blackman и сар. су испитивали гласјономер цемент који садржи сребро за затварање врха канала корена зуба. Имплантирали су материјал у меко ткиво и кост пацова. Инфламација се јавила иницијално да би се њен интензитет после месец дана смањило. Кост око материјала је репарирана веома брзо а формирана је на површини материјала (147).

Слично наведеним резултатима, у овом истраживању силер на бази гласјономер цемента (*Fuji IX*) је испуњавао кавитет у мањој или већој мери и 90. дана од имплантације. Објашњење би могло бити у отпорности овог материјала на влагу и јакој вези коју остварује са минералним ткивима (42, 90, 106). Тестирани материјал (*Fuji IX*) се у потпуном одсуству запаљенске реакције, интегрисао у околну кост, што говори у прилог његовој биокompatibilности (42, 90, 106). Супротно описаном, постоје и резултати који говоре у прилог разградњи материјала на бази гласјономер цемената (71,72).

У *in vitro* студији аутора *Karapinar-Kazandag и сар. AN Plus* је показао слабу токсичност или нетоксичност на култури ћелија (*L929*). Слични резултати су добијени и за *Roeko Seal*, док је цитотоксичност силера на бази гласјономер цемента (*Activ GP*) била изражена, нарочито у најкраћем опсервационом периоду, вероватно због ефекта невезане полиакрилне киселине (79). *Thom и сар.* су дошли до закључка да је *Ketac Endo* веома цитотоксичан у свеже замешаном стању, због ослобађања силицијума, алуминијума, калцијума, фосфатних и флуоридних јона из стаклених партикула. Поред тога, значајан је и утицај киселине која значајно смањује рН. Гласјономер цемент је хемијски нестабилан и због тога би требало да буде изолован од влажне средине у прва 24 сата током везивања, како не би дошло до његове дезинтеграције (148).

У току опсервационих периода, у овом истраживању, препарисана кост у контролној групи је показала прогресивне морфолошке карактеристике зацељивања. После 15. дана, у кости је био присутан мекоткивни калус и умерено реактивно хронично запаљење. Затим је дошло до смањења кавитета и потпуне оптурације младим, новоизграђеним коштаном ткивом, у коме се запажају изразито развијене ендоосеалне комуникације по типу Фолкманових и Хаверсових канала до 30. дана. Сазревање и ремоделација коштаног ткива запажени су до 60. дана уз изградњу остеоона и редукцију васкуларне компоненте, завршно до 90. дана када је регистровано *restitutio ad integrum* и

комплетно попуњавање препарисаног кавитета коштаном ткивом сачињеним од бројних остеоона, мањег пречника, са мањим бројем концентричних ламела, чија се спољашња граница одликује појачано базифилном цементном линијом.

Поред евидентираних одлика зарастања на месту експерименталног оштећења коштаног ткива, примећен је низ морфолошких промена унутар остатка мандибуле. У свим експерименталним групама животиња, као и код животиња контролне групе, код којих је спроведена препарација без пуњења, запажен је низ морфолошких промена на остеоцитима и њиховим лакунама, цементним линијама, као и постојећем ендостоалном систему канала, Фолкмановим и Хаверсовим, а на максималној удаљености од 3mm од ивица отвора. Код остеоцита је запажено заобљавање контура са проширењем лакунарног простора, при чему су ове промене уобичајеније за перитрепанациони регион и биле су чешће до тридесетог експерименталног дана. Морфолошке измене цементних линија и ендостоалног система канала евидентирани су у најранијој групи, али је њихово ишчезнуће и повратак на морфологију нормалне кости чешће запажено касније, у групи до 60. дана. Измена цементних линија у ширем региону се огледа у лакунарном проширењу дела екстрацелуларног матрикса између остеоона и интерстицијалних ламела, са варијацијама облика и ширина (од линеарно-пукотинастог до широким, периостеонских лакунарних формација), при чему су оне испуњене ситнозрнстим, до аморфним материјалом, базифилне реакције. Промене у ендостоалном систему у перитрепанационој кости базирају се и на проширењу Фолкманових и Хаверсових канала, повећању волумена њиховог везивног садржаја, са неупадљивим присуством остеокласта, али проминентнијим базифилним остеобластима, постављеним у виду једног слоја према зидовима дефекта.

Циљ овог експеримента је био да се испита реакција кости на екстремни експериментални стимуланс у односу на хомеостатске и нормалне морфофункционалне елементе, као и на проверу репарацијских могућности коштаног ткива. Формирани дефект је надражај који захтева ремоделацију, а кост подстиче на репарацију. Том приликом долази до провокације нормалних перикавитарних структура које трпе механички и термички утицај током препарације, мењају се васкуларни и нутритивни односи, а материјал који се додатно уноси у дефект постаје физичка и хемијска препрека репарацијском одговору.

Од свих материјала, најмање одступања у процесу зарастања у односу на контролну групу, показале су експерименталне групе код којих су дефекти пуњени

Apexit-ом или *Roeko Seal*-ом. Како је *Roeko Seal* неразградив, он је остао у дефекту до 90. дана, али је у потпуности интегрисао са околном комплетно регенерисаном кости.

Осим *Roeko Seal-a*, до краја последњег опсервационог периода није се ресорбовао ни *Fuji IX*, док је *AH Plus* био присутан у дефекту до 60. дана. Јодоформ цемент и *Endomethasone N* су били присутни 15. и 30. дана, и нису се могли запазити у даљем току експеримента. Осим чињенице да нису ресорптивни или се споро ресорбују, за њихово задржавање у дефекту би могла бити одговорна и јачина везе коју остварују са минералним ткивом. *Apexit* није био уочен у дефекту ни у једном опсервационом периоду. *Apexit* се везује спорије од свих материјала, па не може бити искључено да је делом био измештен са места апликације ткивним флуидима. Осим тога, материјали на бази калцијум хидроксида као и они на бази цинк оксида са еугенолом се сматрају растворљивим па су добијени резултати очекивани (9, 66).

Попут *Roeko Seal-a*, и *Fuji IX* није подлегао разградњи до краја експеримента али он није представљао препреку зарастању, јер је био добро интегрисан у кост која је показивала нормалну морфологију. *Restitutio ad integrum*, са комплетним попуњавањем дефекта коштаном ткивом сачињеним од бројних остеоона, мањег пречника, са мањим бројем концентричних ламела, осим код контролне групе уочен је код *Apexit-a* и *AH Plus-a*. Комплетан ток зарастања код ова два материјала није био успораван ни у једном периоду а запаљење благог интензитета је запажено само у периоду од 15 дана, што се може сматрати реакцијом на експерименталну процедуру. *AH Plus* је ресорбован до 90. дана па је представљао стимулус за репарацију и одбрамбене механизме.

Јодоформ цемент је изазвао најизраженију реакцију од свих тестираних материјала 15. дана. Запаљенска реакција била је изразита, са крвним подливом и ресорпцијом. Код једне експерименталне животиње дошло је и до реакције по типу страног тела са циновским ћелијама. Ћелијска реакција се прогресивно смањивала, па је 60. дана није било, а потпуно зарастање је уочено 90. дана. На крају експеримента дефект је био затворен али је осим младог коштаног ткива био испуњен и остеоидом и везивним ткивом, што указује да је процес зарастања био успорен у односу на контролну групу.

Endomethasone N је на крају последњег експерименталног периода дао веома сличну слику. Међутим процес зарастања код њега је имао другачији ток. На почетку (15. дана), он је показао веома благу инфламацију (блажу него било који други материјал и блажу од контролне групе). Претпоставља се да је за то одговоран кортикостероид. Тридесетог дана, код једне животиње је запажена реакција по типу страног тела са

циновским ћелијама. Инфламација се појачала 60. дана, највероватније због касног ослобађања еугенола и чињенице да дејство кортикостероидне компоненте не траје неограничено дуго.

Пролиферација фиброваскуларног везивног ткива је знак почетка репарационог процеса. Материјал се може сматрати биокомпатибилним уколико се степен заступљености везивног ткива смањује током времена (55). Код свих испитиваних материјала, у овој студији, је са временом дошло до смањивања везивног ткива на рачун новоствореног коштаног, па се стога могу сматрати биокомпатибилним. Деведесетог дана је везивно ткиво уочено једино код Јодоформ цемента и *Endomethasone N-a*, али са тенденцијом опадања. Највероватније због присуства „агресивних“ састојака (еугенол, ортофосфорна киселина, цинкови јони), ова два материјала показују бурнији ток репарације али и степен запаљења (107,108,110,149). Ова чињеница би могла објаснити затварање артифицијалног дефекта коштаном, али делом и везивним ткивом.

Ни један од испитиваних материјала није изазвао секундарне промене у коштаном ткиву, и није продубио реактивни запаљенски одговор. Ни један од испитиваних материјала није довео до трајног и тешког нарушавања морфо-функционалних односа у коштаном ткиву већ су сви материјали дозволили затварање препарисаног коштаног дефекта.

Дефект критичне величине представља најмањи могући ткивни дефект који не зараста у потпуности током живота. Не треба га поистоветити са другим дефектима који не зарастају због присутног патолошког стања. Тешко је тачно утврдити величину овог дефекта код одређених животињских врста, јер експеримент никада не подразумева опсервацију животиње до краја животног века већ до краја експерименталног периода. Дефект критичне величине код пацова по *Kei Len Chin*-у је већи од 4mm а по *Mokbel*-у већи од 8mm (86, 150). *Kei Len Chin* и *cap.* су препарисали дефекте са обе стране мандибуле, с тим да један није био критичне величине (2 mm) а други јесте (5 mm). Десетог и петнаестог дана код оба дефекта, је слој новоформиране трабекуларне кости показао знаке прогресивног задебљавања, редукуцију активних остеобласта и ламеларну депозицију колагена. Од 30. до 90. дана ивице дефекта су показивале структуру компактне кости са Хаверсовим системима и остеоцитима (150). Иако није критичне величине, дефект од 2 милиметра није зарастао у потпуности до 90. дана. Аутори као разлог наводе билатералну трауму, која је могла утицати на процесе репарације. Други разлог би могло бити дуже време потребно за зарастање јер је до 90. дана

величина дефекта смањена за око 40%-45%. Осим тога, кортикална кост мандибуле има мањи број доступних остеогених ћелија што би такође могло успорити процесе репарације (150).

У овој експерименталној студији се ради о механоостеоредуктивном ефекту јер је под дејством механичке силе дошло до редукције кости (код прелома нпр. нема редукције кости већ само пукотине). Механоабразивно оштећење доводи до редукције кости док абразивнотермичко оштећење доводи до редукције кости и компромитовања васкуларних и нутритивних функција са последичним зоналним оштећењем остеоцита. После оштећења, долази до инфламативне фазе зарастања кости тј. запаљенско-ресорптивна фаза. Осим одбрамбене реакције инфламације у овој фази, долази и до ресорпције оштећене, некротичне кости, односно проширења дефекта. Затим следи репаративна фаза у којој се активирају делови ендооста а циркулација се преусмерава. Долази и до диференцијације ћелија у остеобласни фенотип на периферији калуса и покреће се интрамембранозни тип осификације. Процес зарастања се финализује фазом ремоделације, која се може сматрати индукованом ремоделацијом (85).

Трансформација коштаног матрикса на нивоу цементних линија, у смислу физичког повећања поменуте зоне и депоновања аморфног базофилног материјала на тим местима без очигледног утицаја неке ћелијске популације може указивати на широку зону адаптационог одговора коштаног ткива на оштећење изазвано експерименталном трепанацијом. Овај одговор би могао да почива на физиолошкој/патофизиолошкој улози локалних остеоцита присутних уз цементне линије. Овде долази до редукције система остеона (остеона понаособ), и уочава се јасна морфолошка припадност ламеларне организације остеона према васкуларној сржи, а затим се јавља физичко удаљавање и ограниченост тих остеона чак до појаве лакунарних простора између остеона али и према интерстицијалним ламелама. На свим препаратима се запажа нека врста „цементне линије“ по ободима Хаверсовог система која по својој морфологији одговара наизглед артефицијалној пукотини која одваја остеон од околног ткива а местимично је испуњена аморфним до ситно зрнастим базофилним материјалом.

Током ремоделовања, нова кост се ствара на чврстој површини (основи) створеној ресорпцијом кости. Остеокласти стварају ресорпционе просторе. Површина која тако настаје постаје физичка демаркација где се ресорпција преокреће у формирање кости. Васкуларне ремоделишуће јединице (остеони) су демаркацијом одвојене од околне старије кости степеничастом границом (151). Ова граница додире нове и старе кости

представља иницијално створен материјал на овој површини у танком слоју, попут корице који не мора бити хомоген и представља цементну или реверзну линију (152). Остеоцити заробљени у коштаном матриксу ретко се налазе у матриксу цементних линија. Њихови процесуси су усмерени најчешће од цементних линија и то ка васкуларном снопу остеона (149).

Око појаве цементних линија се углавном сви слажу, међутим њихова улога је контроверзна. Док их једни сматрају везујућим елементом између материјала и тврдог ткива, други указују на њихову слабост као места смањене резистенције. *Skedros* и *cap.* их описују као зоне високе минерализације или алтернативно, колаген-дефицијентне зоне (152). У студији на пацовима о депозицији цемента на реверзним линијама код фе-мура пацова, цементне линије су описане као траке редуковане густине. Бојењем сребром дошло се до закључка да ове линије не садрже фибриле (153). *Jee* и *cap.* су описали да се око сваког остеона на спољној граници налази цементна линија, 1-2 μm дебео слој минерализованог матрикса сиромашног колагеном (154).

Orsini и *cap.* налазе да када кост у контакту са материјалом постане компактна, минерализована и зрела, цементне линије постану тање или чак нестану. Ово би могао бити механизам промене и матурације зоне контакта. Ако се цементне линије схвате као „слабе тачке“, њихово нестајање ће објаснити појачану везу између материјала и ткива (155).

Остеокондукција је способност материјала да индукује стем ћелије да се диферентују у зреле коштане ћелије (81). Комбиновање остеокондукције и формирања кости за резултат ће имати контактну остеогенезу. Када остеогене ћелије дођу до површине ране, оне могу да изазову формирање коштаног матрикса (153).

Надраженост (побуђеност) кости је израженија у периодаима од 15. и 30. дана док се у наставку запажа нормализација ламеларне организације кости са смањењем ћелија у интерстицијумским просторима. Ламеларна грађа ове новонастале кости је сачињена од релативно малог броја ламела између којих се запажају појединачни остеоцити. Ламеле су слабо и неуједначено калцификоване, неконцентричног распореда углавном лонгитудиналног и ундулантног распореда.

Догађаји у кости изазвани у експерименту се базирају на феномену „минималне коштане трауме“ који се описује као промена тродимензионалне организације ком-

пактне кости, уз поремећај мреже остеоцита, компромитовање васкуларних фактора и реакције на тај надражај.

Осим описаних промена на нивоу цементних линија, запажа се и низ дегенеративно - некротских измена ћелија коштаног ткива, као и оних по типу програмиране ћелијске смрти, од места дефекта према периферији и то на концентрично-зонални начин (талас феномен). Запажа се да остеоцити најближе дефекту изостају из својих лакунa што је приказ њихове ћелијске смрти као непосредни утицај физичке трауме, компромитовања нутритивних фактора. У следећој зони могу изостати услед програмиране ћелијске смрти због сублеталног оштећења. Периферно се остеоцити налазе у покушају опоравка од насталих оштећења, али су те промене најслабијег степена као последица утицаја који су на њих извршиле ћелије из центрипеталнијег дела оштећења цитокинским утицајем или губитком међућелијских контаката. Тако се поред дегенерисаних ћелија, периферније налазе ћелије које доживљавају адаптационе промене, реорганизују фенотип (шире лакуне, базофилније, око себе секретују ЕЦМ налик територији хондроцита и скраћују своје ћелијске продужетке).

8. ЗАКЉУЧЦИ

1. Локална реакција коштаног ткива на ендодонтске материјале зависи од временског периода у коме делују као и од њихових физичких и хемијских особина.
2. После петнаест дана од имплантације сви испитивани материјали изазивају мањи или већи интензитет инфламације у коштаном ткиву, који се у истом периоду налази и код контролне групе.
3. Најјачу инфламативну реакцију 15. дана од имплантације изазвао је Јодоформ цемент.
4. Најблажу инфламативну реакцију (блажу и од реакције у контролној групи) после 15 дана од имплантације изазвао је *Endomethasone N*.
5. *Endomethasone N* је једини испитивани материјал који је изазвао касну реакцију инфламације шездесетог дана.
6. После деведесет дана није било знакова инфламације ни у једној експерименталној, као ни у контролној групи.
7. Код свих испитиваних материјала са временом је дошло до смањења степена фиброваскуларне пролиферације у корист новоствореног коштаног ткива.
8. Деведесетог дана од имплантације дефект који је био пуњен материјалима *Endomethasone N* и Јодоформ цемент није био у потпуности затворен новоствореним ламеларним коштаном ткивом већ је га је делимично испуњавало фиброзно везивно ткиво.
9. Дефекти пуњени материјалима *Apexit* и *AH Plus* су до 90. дана зарасли *ad integrum*.
10. *Fuji IX* и *Roeko Seal* су до 90. дана остали нересорбовани у препарисаним дефектима, али је коштаном ткивом поред материјала у потпуности регенерисано.
11. Јодоформ цемент и *Endomethasone N* су се из препарисаног дефекта у кости ресорбовали између 30. и 60. дана, а *AH Plus* између 60. и 90. дана.

12. Сви материјали су омогућили репарацију препарисаног коштаног дефекта.
13. У свим експерименталним и контролној групи запажен је низ морфолошких промена на остеоцитима и њиховим лакунама, цементним линијама, као и постојећем ендостоалном систему канала (Фолкманови и Хаверсови) на максималној удаљености од 3mm у односу на ивицу дефекта, што доказује да коштаном ткиво на надражај реагује у ширем појасу од повреде у ранијим периодима (15. и 30. дана). Међутим, до последњег опсервационог периода (90. дана) кост поприма нормалну морфологију.
14. Ни један од испитиваних материјала није довео до трајног и тешког нарушавања морфо-функционалних односа у коштаном ткиву, нити је показао значајан стимулативни ефекат на зарастање коштаних дефеката.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lacativa AM, Loyola AM, Sousa CJA. Histological evaluation of bone response to pediatric endodontic pastes: An experimental study in guinea pig. *Braz Dent J.* 2012;23:635–44.
2. Assmann E, Bottcher D, Hoppe C, Grecca FS, Kopper PMP. Evaluation of Bone Tissue Response to a Sealer Containing Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod.* 2015;41:62–6.
3. Leonardo MR, Silveira FF, Silva LAB Da, Tanomaru Filho M, Utrilla LS. Calcium hydroxide root canal dressing. Histopathological evaluation of periapical repair at different time periods. *Braz Dent J.* 2002;13:17–22.
4. Torabinejad M WR. *Endodontics. Principles and practice*, 4th Edition. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 298–321.
5. Friedman S, Mor C. The success of endodontic therapy-healing and functionality. *J Calif Dent Assoc.* 2004;32:493–503.
6. Friedman S, Abitbol S, Lawrence HP. Treatment outcome in endodontics: the Toronto Study. Phase 1: initial treatment. *J Endod.* 2003;29:787–93.
7. Salehrabi R, Rotstein I. Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study. *J Endod.* 2004;30:846–50.
8. Dawson AS, Cardaci SC. Endodontics versus implantology: To extirpate or integrate? *Aust Endod J.* 2006;32:57–63.
9. Митић А. Упоредна анализа апексног пропуштања препарата за дефинитивну оптурацију каналног система. Ниш: магистарска теза; 2004.
10. Tronsdad L. *Klinička endodoncija - priručnik*. Beograd: Danubius Dental; 2005. p. 148–57.
11. Ајдуковић З. Еволуција надокнаде осеопоротичне кости доње вилице синтетичким биоматеријалима. Ниш: докторска дисертација; 2003.
12. Ајдуковић З. Остеопороза- студија на експерименталним животињама и клиничко стоматолошко-протетско искуство. Ниш: магистарска теза; 1999.
13. Guyton A. *Medicinska fiziologija*. Beograd: Savremena administracija, Medicinska knjiga; 1996.
14. Miletić I, Jukić S, Anić I, Željezić D, Garaj-Vrhovac V, Osmak M. Examination of cytotoxicity and mutagenicity of AH26 and AH Plus sealers. *Int Endod J.* 2003;36:330–5.

15. Bratel J, Jontell M, Dahlgren U, Bergenholt G. Effects of root canal sealers on immunocompetent cells in vitro and in vivo. *Int Endod J.* 1998;31:178–88.
16. Bergenholtz G. *Textbook of Endodontology*. 2nd Edition. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p. 193–216.
17. Van Noort R. *Introducing to dental materials*. 3rd Edition. Edinburgh: Mosby; 2007. p. 272–8.
18. Marín-Bauza GA, Silva-Sousa YTC, Cunha SA Da, Rached-Junior FJA, Bonetti-Filho I, Sousa-Neto MD, et al. Physicochemical properties of endodontic sealers of different bases. *J Appl Oral Sci.* 2012;20:455–61.
19. Grossman LI. Physical properties of root canal cements. *J Endod.* 1976;2:166–75.
20. British Standards Institution. *British Standard BS 6934: Specification for Dental Root Canal Sealing Materials*. London: British Standards Institution; 1988.
21. American Dental Association. *ANSI/ADA Specification n° 57 - Endodontic Sealing Material*. Chicago: ADA; 2000.
22. Poggio C, Arciola CR, Dagna A, Colombo M, Bianchi S, Visai L. Solubility of root canal sealers: a comparative study. *Int J Artif Organs.* 2010;33:676–81.
23. McMichen F, Rahbaran S, Gulabivala K. A comparative study of selected physical properties of five root canal sealers. *Int Endod J.* 2003;36:629–35.
24. Orstavik D. Antibacterial properties of endodontic materials. *Int Endod J.* 1988;21:161–9.
25. Shuping G. Reduction of intracanal bacteria using nickel-titanium rotary instrumentation and various medications. *J Endod.* 2000;26:751–5.
26. Pinheiro ET, Gomes BPF, Ferraz CCR, Sousa ELR, Teixeira FB, Souza-Filho FJ. Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J.* 2003;36:1–11.
27. Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: A review. Part 2. Root-canal-filling materials. *Int Endod J.* 2003;36:147–60.
28. Wennberg A. Adhesion of root canal sealers to bovine dentine and gutta-percha. *Int Endod J.* 1990;23:13–9.
29. McComb D, Smith DC. Comparison of physical properties of polycarboxylate-based and conventional root canal sealers. *J Endod.* 1976;2:228–35.

30. Raina DS. Root Canal Sealers & its Role in Successful Endodontics- A Review. 2012;2:68–78.
31. Bourne H. Phosphatase and calcification. in: G.H. Bourne. The biochemistry and physiology of bone. New York: Academic Press; 1972. p. 79–120.
32. Khorshidi H, Raoofi S, Sabbagh S, Behboud Z, Gh M, Mj A. Effect of Combined Calcium Hydroxide and Accelerated Portland Cement on Bone Formation and Soft Tissue Healing in Dog Bone Lesions. *J Dent Biomater*. 2015;2:97–102.
33. Estrela C, Holland R. Calcium hydroxide: study based on scientific evidences. *J Appl Oral Sci*. 2003;11:269–82.
34. PinhoVelooso H. Histological analysis of the biocompatibilitu of three different calcium hyhydroxide based root canal sealers. *J Appl Oral Sci*. 2006;14:376–81.
35. Desai S, Chandler N. Calcium Hydroxide-Based Root Canal Sealers: A Review. *J Endod*. 2009;35:475–80.
36. Pameijer CH, Zmener O. Resin Materials for Root Canal Obturation. *Dent Clin North Am*. 2010;54:325–44.
37. Nicholson JW. The chemistry of medical and dental materials. Cambridge: RSC; 2002.
38. Lahann J. Click Chemistry for Biotechnology and Material Science. Chichester John Wiley & Sons Ltd; 2009.
39. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J*. 2011;44:697–730.
40. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Lopes HP, de Uzeda M. Coronal leakage of two root canal sealers containing calcium hydroxide after exposure to human saliva. *J Endod*. 1999;25:14–6.
41. Pitt Ford TR. Tissue reactions to two root canal sealers containing formaldehyde. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60:661–5.
42. Ogasawara T, Yoshimine Y, Yamamoto M, Akamine A. Biocompatibility of an experimental glass-ionomer cement sealer in rat mandibular bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96:458–65.
43. Chandra A, Rahman H, Agarwal A, Verma A. Toxicity of root canal sealers in vitro. *Oral Biol Dent*. 2014;2:6.
44. Huang FM, Tai KW, Chou, MY CY. Cytotoxicity of resin, zinc oxide-eugenol and calcium hydroxide based root canal sealers on human periodontal ligament cells and permanent V79 cells. *Int Endod J*. 2002;35:153–8.

45. Deepak V, Kasonga A, Kruger M, Coetzee M. Inhibitory effects of eugenol on RANKL-induced osteoclast formation via attenuation of NF- κ B and MAPK pathways *Connect Tissue Res.* 2015;56:195–203.
46. Fujisawa S, Atsumi T, Kadoma Y, Sakagami H. Antioxidant and prooxidant action of eugenol-related compounds and their cytotoxicity. *Toxicology.* 2002;177:39–54.
47. Thompson D, Barhoumi R, Burghardt R. Comparative toxicity of eugenol and its quinone methide metabolite in cultured liver cells using kinetic fluorescence bioassays. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;149:55–63.
48. Copeland HI, Brauer GM, Sweeney WT, Forziati AF. Setting reaction of zinc oxide and eugenol. *J Res Natl Bur Stand (1934).* 1955;55:133.
49. Lovschall H, Eiskjaer M, Arenholt-Bindslev D. Formaldehyde cytotoxicity in three human cell types assessed in three different assays. *Toxicol Vitro.* 2002;16:63–9.
50. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89:219–29.
51. Li J, Wang X, Zhou C, Liu L, Wu Y, Wang D, et al. Perioperative glucocorticosteroid treatment delays early healing of a mandible wound by inhibiting osteogenic differentiation. *Injury.* 2012;43:1284–9.
52. Филиповић В. Ендодонција. Београд: Наука; 2003.
53. Tyagi S, Tyagi P, Mishra P. Evolution of root canal sealers: An insight story. *Eur J Gen Dent.* 2013;2:199.
54. Gomes BPFDA, Pedroso JA, Jacinto RC, Vianna ME, Ferraz CCR, Zaia AA, et al. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of five root canal sealers. *Braz Dent J.* 2004;15:30–5.
55. Silveira CMM, Pinto SCS, Zedebski R de AM, Santos FA, Pilatti GL. Biocompatibility of four root canal sealers: A histopathological evaluation in rat subcutaneous connective tissue. *Braz Dent J.* 2011;22:21–7.
56. Lodiene G, Morisbak E, Bruzell E, Ørstavik D. Toxicity evaluation of root canal sealers in vitro. *Int Endod J.* 2008;41:72–7.
57. Paul A, Kubicki M. A low temperature structure of nonane-1,9-diaminium chloride chloroacetate: Hydroxyacetic acid (1:1). *J Chem Crystallogr.* 2011;41:703–7.
58. Resende LM, Rached-Junior FJA, Versiani MA, Souza-Gabriel AE, Miranda CES, Silva-Sousa YTC, et al. A comparative study of physicochemical properties of AH plus, epiphany, and epiphany SE root canal sealers. *Int Endod J.* 2009;42:785–93.
59. Schäfer E, Zandbiglari T. Solubility of root-canal sealers in water and artificial saliva. *Int Endod J.* 2003;36:660–9.

60. Leonardo MR, Bezerra da Silva LA, Filho MT, Santana da Silva R. Release of formaldehyde by 4 endodontic sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:221–5.
61. Cobankara FK, Altinöz HC, Ergani O, Kav K, Belli S. In vitro antibacterial activities of root-canal sealers by using two different methods. *J Endod.* 2004;30:57–60.
62. Singh H, Markan S, Kaur M, Gupta G. “ Endodontic Sealers ”: Current Concepts and Comparative Analysis. *Dent Open J.* 2015;2:32–7.
63. Pecora J, Cussioli A, Guerisoli D, Marchesan M, Sousa-Neto M, Brugnera-Junior A. Evaluation of Er:YAG Laser and EDTAC on Dentin Adhesion of Six Endodontic Sealers. *Braz Dent J.* 2001;12:27–30.
64. Gençoglu N, Türkmen C, Ahiskali R. A new silicon-based root canal sealer (Roekoseal®-Automix). *J Oral Rehabil.* 2003;30:753–7.
65. Miletić I, Devčić N, Anić I, Borčić J, Karlović Z, Osmak M. The cytotoxicity of RoekoSeal and AH Plus compared during different setting periods. *J Endod.* 2005;31:307–9.
66. Schwarze T, Fiedler I, Leyhausen G, Geurtsen W. The cellular compatibility of five endodontic sealers during the setting period. *J Endod.* 2002;29:784–6.
67. Dammaschke T, Schneider U, Stratmann U, Yoo JM, Schäfer E. Reaktionen des entzündeten periapikalen Gewebes auf drei unterschiedliche Wurzelkanalsealer. *Dtsch Zahnärztl Z.* 2006;61:1.
68. Ávila GG, Luis R, Aranda G, Manuel L, Mejía P. In vitro comparison of antimicrobial activity of AH Plus , RSA and Ledermix against *Enterococcus faecalis*. 2013;17:154–8.
69. Ørstavik D, Nordahl I, Tibballs JE. Dimensional change following setting of root canal sealer materials. *Dent Mater.* 2001;17:512–9.
70. Davidson C, Mjor I. *Advances in Glass-ionomer cements.* Leipzig: Quintessence books; 1999.
71. Vujašković M, Bacetić D. Reakcija tkiva na materijale za trajno punjenje kanala korena zuba Tissue Toxicity of Root Canal Sealers. *serbian Dent J.* 2004;51:136–41.
72. Valera MC, Leonardo MR, Consolaro A, Matuda FDS. Biological compatibility of some types of endodontic calcium hydroxide and glass ionomer cements. *J Appl Oral Sci.* 2004;12:294–300.

73. Carvalho-Júnior JR, Guimarães LF, Correr-Sobrinho L, Pécora JD, Sousa-Neto MD. Evaluation of solubility, disintegration, and dimensional alterations of a glass ionomer root canal sealer. *Braz Dent J.* 2003;14:114–8.
74. Herrera M, Carrion P, Baca P, Liebana J, Castillo A. In vitro antibacterial activity of glass ionomer cements. *Microbios.* 2001;104:141–8.
75. Shalhav M, Fuss Z, Weiss E. In vitro antibacterial activity of a glass ionomer endodontic. *J Endod.* 1997;23:616–9.
76. Swartz DB, Skidmore AE, Griffin JA. Twenty years of endodontic success and failure. *J Endod.* 1983;9:198–202.
77. Garcia JR, Loiano F. Accidental overfilling with medicated cement. *Revista de la Sociedad Odontologica de La Plata.* 1990. p. 7–10.
78. Ghanaati S, Willershausen I, Barbeck M, Unger RE, Joergens M, Sader R A, et al. Tissue reaction to sealing materials: different view at biocompatibility. *Eur J Med Res.* 2010;15:483–92.
79. Karapinar-Kazandağ M, Bayrak ÖF, Yalvaç ME, Ersev H, Tanalp J, Şahin F, et al. Cytotoxicity of 5 endodontic sealers on L929 cell line and human dental pulp cells. *Int Endod J.* 2011;44:626–34.
80. Живковић С. Практикум ендодонтске терапије. Београд: Дата статус; 2011.
81. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus.* 2001;10:E1.
82. Qing H, Bonewald LF. Osteocyte remodeling of the perilacunar and pericanalicular matrix. *Int J Oral Sci.* 2009;1:59–65.
83. Savaridas T, Wallace RJ, Muir AY, Salter DM, Simpson AH. The development of a novel model of direct fracture healing in the rat. *Bone Joint Res.* 2012;1:289–96.
84. Cruess R, Dumont J. Fracture healing. *Can J Surg.* 1975;18:403–13.
85. Isaksson H, Gröngröft I, Wilson W, Van Donkelaar CC, Ven Rietbergen B, Tami A, et al. Remodeling of fracture callus in mice is consistent with mechanical loading and bone remodeling theory. *J Orthop Res.* 2009;27:664–72.
86. Mokbel N, Bou Serhal C, Matni G, Naaman N. Healing patterns of critical size bony defects in rat following bone graft. *Oral Maxillofac Surg.* 2008;12:73–8.
87. Olsson B, Sliwowski A, Langeland K. Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *J Endod.* 1981;7:355–69.

88. Zafalon EJ, Versiani MA, de Souza CJ, Moura CC, Dechichi P. In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the subcutaneous connective tissue of rats. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;103:88–94.
89. Mutoh N, Tani-Ishii N. A biocompatible model for evaluation of the responses of rat periapical tissue to a new zinc oxide-eugenol sealer. *Dent Mater J*. 2011;30:176–82.
90. Tassery H, Remusat M, Koubi G, Pertot W-J. Comparison of the intraosseous biocompatibility of Vitremer and Super EBA by implantation into the mandible of rabbits. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83:602–8.
91. Olsen K, Austin P, Walia H. Osseous reaction to implanted ZOE retrograde filling materials in the tibia of rats. *J Endod*. 1994;20:389–94.
92. Bernáth M, Szabó J. Tissue reaction initiated by different sealers. *Int Endod J*. 2003;36:256–61.
93. Garcia P, Histing T, Holstein JH, Klein M, Laschke MW, Matthys R, et al. Rodent animal models of delayed bone healing and non-union formation: a comprehensive review. *Eur Cell Mater*. 2013;26:1–14.
94. Trichês KM, Júnior JS, Calixto JB, Machado R, Rosa TP, Silva EJNL, et al. Connective tissue reaction of rats to a new zinc-oxide-eugenol endodontic sealer. *Microsc Res Tech*. 2013;76:1292–6.
95. Zmener O, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Biocompatibility of two calcium hydroxide-based endodontic sealers: a quantitative study in the subcutaneous connective tissue of the rat. *J Endod*. 1988;14:229–35.
96. Silva LAB, Barnett F, Pumarola-Suñé J, Cañadas PS, Nelson-Filho P, Silva RAB. Sealapex Xpress and RealSeal XT feature tissue compatibility in vivo. *J Endod*. 2014;40:1424–8.
97. Yesilsoy C, Koren LZ, Morse DR, Kobayashi C. A comparative tissue toxicity evaluation of established and newer root canal sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65:459–67.
98. do Nascimento C, Issa JPM, Iyomasa MM, Regalo SCH, Siéssere S, Pitol DL, et al. Bone repair using mineral trioxide aggregate combined to a material carrier, associated or not with calcium hydroxide in bone defects. *Micron*. 2008;39:868–74.
99. Waltimo TMT, Boiesen J, Eriksen HM, Ørstavik D. Clinical performance of 3 endodontic sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92:89–92.

100. da Silva LA, Leonardo MR, da Silva RS, Assed S, Guimarães LF. Calcium hydroxide root canal sealers: evaluation of pH, calcium ion concentration and conductivity. *Int Endod J.* 1997;30:205–9.
101. Das S. Effect of certain dental materials on human pulp in tissue culture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52:76–84.
102. Manhart MJ. The calcium hydroxide method of endodontic sealing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54:219–24.
103. Torneck CD, Moe H, Howley TP. The effect of calcium hydroxide on porcine pulp fibroblasts in vitro. *J Endod.* 1983;9:131–6.
104. Tronstad L, Andreasen JO, Hasselgren G, Kristerson L, Riis I. pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod.* 1981;7:17–21.
105. Binnie W. Induced calcification in the subdermal tissues of the rat. *J Dent Res.* 1973;52:1087–91.
106. Pissiotis E, Spångberg L. Reaction of bony tissue to implanted silver glass ionomer and a reinforced zinc oxide-eugenol cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:623–9.
107. Hume W. The pharmacologic and toxicological properties of zinc oxide-eugenol. *J Am Dent Assoc.* 1986;113:789–91.
108. Hume WR. An analysis of the release and the diffusion through dentin of eugenol from zinc oxide-eugenol mixtures. *J Dent Res.* 1984;63:881–4.
109. Fujisawa S, Masuhara E. Binding of eugenol and o-ethoxybenzoic acid to bovine serum albumin. *J Dent Res.* 1981;60:860–4.
110. Suzuki P, Souza V De, Holland R, Gomes-Filho JE, Murata SS, Dezan Junior E, et al. Tissue reaction to Endométhasone sealer in root canal fillings short of or beyond the apical foramen. *J Appl Oral Sci.* 2011;19:511–6.
111. Trope M, Moshonov J, Nissan R, Buxp, Yesilsoy C. Short vs. long-term calcium hydroxide treatment of established inflammatory root resorption in replanted dog teeth. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11:124–8.
112. Ho YC, Huang FM, Chang YC. Mechanisms of cytotoxicity of eugenol in human osteoblastic cells in vitro. *Int Endod J.* 2006;39:389–93.
113. Pizzo G, Giammanco GM, Cumbo E, Nicolosi G, Gallina G. In vitro antibacterial activity of endodontic sealers. *J Dent.* 2006;34:35–40.
114. Koch MJ. Formaldehyde release from root-canal sealers: Influence of method. *Int Endod J.* 1999;32:10–6.

115. American Assotiation of Endodontists. Position Paper: Concerning Paraformaldehyde-Containing Endodontic. 2013;3636:60611.
116. Wiggins M. Effects of Local Injection of Corticosteroids on the Healing of Ligaments J Bone Joint Surg Am. 1995;77 :1682 -1691 .
117. Lasa M, Brook M, Saklatvala J, Clark AR. Dexamethasone Destabilizes Cyclooxygenase 2 mRNA by Inhibiting Mitogen-Activated Protein Kinase p38 Dexamethasone Destabilizes Cyclooxygenase 2 mRNA by Inhibiting Mitogen-Activated Protein Kinase p38. Mol Cell Biol. 2001;21:771–80.
118. Schell H, Lienau J, Epari DR, Seebeck P, Exner C, Muchow S, et al. Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing. Bone. 2006;38:547–54.
119. Yamanouchi K, Gotoh Y, Nagayama M. Dexamethasone enhances differentiation of human osteoblastic cells in vitro. J Bone Miner Metab. 1997;15:23–9.
120. Zhang W, Li Z, Peng B. Ex vivo cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. Int Endod J. 2010;43:769–74.
121. Serper A. Comparative neurotoxic effects of root canal filling materials on rat sciatic nerve. J Endod. 1998;24:592–4.
122. Geib A, Zeponi T, Melo F De. In vivo evaluation of tissue response to new endodontic sealers. RSBO. 2013;10:153–60.
123. Narvekar A, Sivakumar A, RamamoorthiM. Cytotoxic effects of Restorative Biomaterials on dental pulp - A Systematized review. WJPPS. 2015; 4:239-266.
124. Grund P, Raab WH. Pulp toxicity of the acid components of acid-base reaction cements. Dtsch Zahnarztl Z. 1990;45:608-10.
125. Gulati N. An evaluation of tissue toxicity of various zinc oxide based root canal sealers. Endodontology. 1991;3:17-23.
126. Garcia-Godoy F. Evaluation of an iodoform paste in root canal therapy for infected primary teeth. ASDC J Dent Child. 1987;54:30–4.
127. Holland R, Maisto O, Souza V, Maresca B, Nery M. Acción y velocidad de reabsorción de distintos materiales de obturación de conductos radiculares en el tejido conectivo y periapical. Rev Ass Odont Arg. 1981;69:7-17.
128. Holland R, Maisto OA, Nery MJ. A histologic comparison of dog teeth overfilled with three materials. Rev Odont. 1986;15:13–21.
129. De Siqueira Zuolo A, Bodelon MB, Rached-Junior FJA, Leoni GB, Pécora JD, De Sousa-Neto MD. Evaluation of the physicochemical properties of an epoxy-resin based root canal Sealer with iodoform. Rev Odonto Cienc. 2012;27:309–14.

130. Kuga MC, Faria G, Só MV, Keine KC, dos Santos AD, Duarte MAH, et al. The impact of the addition of iodoform on the physicochemical properties of an epoxy-based endodontic sealer. *J Appl Oral Sci.* 2014;22:125–30.
131. Holland R, Mello W, Souza V, Nery M, Bernabé P, Otoboni Filho J. Behaviour of the periapical tissues of dog's teeth to root canal sealing with Sealapex with or without iodoform. *Rev Odontol UNESP.* 1990;19:97–104.
132. Farhad A, Hasheminia S, Razavi S, Feizi M. Histopathologic evaluation of the subcutaneous tissue response to three endodontic sealers in rats. *J Oral Sci.* 2011;53:15–2.
133. Scarparo RK, Grecca FS, Fachin EVF. Analysis of Tissue Reactions to Methacrylate Resin-based, Epoxy Resin-based, and Zinc Oxide-Eugenol Endodontic Sealers. *J Endod.* 2009;35:229–32.
134. Gomes-Filho JE, Gomes, Brenda P F a, Zaia AA, Ferraz CCR, de Souza-Filho FJ. Evaluation of the Biocompatibility of Root canal sealers using subcutaneous implants. *J Appl Oral Sci.* 2007;15:186–94.
135. Sousa CJA, Montes CRM, Pascon EA, Loyola AM, Versiani MA. Comparison of the Intraosseous Biocompatibility of AH Plus, EndoREZ, and Epiphany Root Canal Sealers. *J Endod.* 2006;32:656–62.
136. Geurtsen W, Leinenbach F, Krage T, Leyhausen G. Cytotoxicity of four root canal sealers in permanent 3T3 cells and primary human periodontal ligament fibroblast cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:592–7.
137. Chisnoiu R, Moldovan M, Pastrav O, Ada D, Chisnoiu A. The influence of root-end filling materials on bone healing – an experimental study. *Clujul Med.* 2014;87:263–8.
138. Derakhshan S, Adl A, Parirokh M, Mashadiabbas F. Comparing subcutaneous tissue responses to freshly mixed and set root canal sealers. *Int Endod J.* 2009;4:152–7.
139. Silva-Herzog D, Ramírez T, Mora J, Pozos AJ, Silva LAB, Silva RAB, et al. Preliminary study of the inflammatory response to subcutaneous implantation of three root canal sealers. *Int Endod J.* 2011;44:440–6.
140. Dammaschke T, Schneider U, Stratmann U, Yoo JM, Schäfer E. Reaktionen des entzündeten periapikalen Gewebes auf drei unterschiedliche Wurzelkanalsealer. *J Oral Rehabil.* 2013;17:264–8.
141. Tanomaru-Filho M, Tanomaru JMG, Leonardo MR, da Silva LAB. Periapical repair after root canal filling with different root canal sealers. *Braz Dent J.* 2009;20:389–95.
142. Ray H, Seltzer S. A new glass ionomer root canal sealer. *J Endod.* 1991;17:598–603.

143. Pertot W, Camps J, Ramusat M, Proust J. In vivo evaluation of the biocompatibility of two endodontic sealers implanted into the mandibular bone of rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73:613–20.
144. Trope M, Lost C, Schmitz HJ, Friedman S. Healing of apical periodontitis in dogs after apicoectomy and retrofilling with various filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:221–8.
145. Leonardo M, Amelaida W, da Silva LAB, Utrilla L. Histological evaluation on the response of the apical tissue to glass ionomer and zinc oxide-eugenol based sealers in dog teeth after root canal treatment. *Endod dent Traumatol.* 1998;14:257–61.
146. Kolokuris I, Beltes P, Economides N, Vlemmas I. Experimental study of the biocompatibility of a new glass-ionomer root canal sealer (Ketac-Endo). *J Endod.* 1996;22:395–8.
147. Blackman R, Gross M, Seltzer S. An evaluation of the biocompatibility of a glass ionomer-silver cement in rat connective tissue. *J Endod.* 1989;15:76–9.
148. Thom D, Davies J, Santerre J, Friedman S. The hemolytic and cytotoxic properties of a zeolite-containing root filling material in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:101–8.
149. Geurtsen W. Biocompatibility of root canal filling materials. *Aust Endod J.* 2001;27: 12-21.
150. Chin VKL, Shinagawa A, Naclério-Homem M da G. Bone healing of mandibular critical-size defects in spontaneously hypertensive rats. *Braz Oral Res.* 2013;27: 423–30.
151. Davies J. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ.* 2003;67: 932–949.
152. Skedros JG, Holmes JL, Vajda EG, Bloebaum RD. (2005). Cement lines of secondary osteons in human bone are not mineral-deficient: New data in a historical perspective. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2005;286:781–803.
153. Weinmann J, Sicher H. *Bone and bones: Fundamentals of Bone Biology.* 2nd ed. London: C.V Mosby;1955.
154. Jee W. The skeletal tissues. In: Weiss L editor. *Histology: cell and tissue biology.* 5th Edition. New York: Elsevier Biomedical;1983.
155. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol.* 2006;77:1984–1990.

БИОГРАФИЈА (CURRICULUM VITAE)

Марија (Милош) Николић је рођена 12.4.1980. у Нишу где је завршила основну школу и гимназију као носилац „Вукове дипломе“. Медицински факултет у Нишу, одсек стоматологија, уписала је школске 1999/00. године, а завршила 07.02.2006. са просечном оценом 9,86, међу првима у генерацији. Проглашавана је за најбољег студента у генерацији три пута, у IV, V и VI години студија, о чему сведоче добијене дипломе.

Докторске студије на Медицинском факултету у Нишу уписала је школске 2007/08. године, смер - Базична стоматологија. Од школске 2008/09. је волонтирала у својству сарадника у настави на предмету Болести зуба претклиника, све до 01. 02. 2011. када је изабрана за сарадника у настави на УНО Болести зуба и ендодонција. Специјализација из предмета Болести зуба и ендодонција јој је одобрена 21. 04. 2011. након чега јој је омогућен прелазак са базичних докторских студија на докторске академске студије стоматологије - Клиничка и епидемиолошка истраживања у стоматологији. Специјалистички испит из Болести зуба и ендодонције положила је 5.5.2014. године са оценом 10. Члан је Антрополошког друштва Србије и Српског лекарског друштва. Аутор је више научних и стручних радова објављених у часописима са рецензијом и саопштеним на стручним скуповима.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

„Утицај различитих материјала за дефинитивно пуњење канала корена зуба на
зарастање коштаних дефеката- експериментална студија”

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: „Утицај различитих материјала за дефинитивно пуњење канала корена зуба на зарастање коштаних дефеката- експериментална студија”

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Утицај различитих материјала за дефинитивно пуњење канала корена зуба на зарастање коштаних дефеката- експериментална студија”

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)