

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” DIN BUCUREȘTI**



**REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT**

Conducător științific: Prof.Dr. Adrian Radu RĂDULESCU

Autor: Maior, As.Drd. Sorin CONSTANTINESCU

2024

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” DIN BUCUREȘTI**



REZUMAT

**IMBUNĂȚIREA INTEGRĂRII ȘI FIXĂRII OSOASE A GREFELOR ȘI
IMPLANTURILOR FOLOSITE ÎN LIGAMENTOPLASTIA
LIGAMENTULUI ÎNCRUCIȘAT ANTERO-EXTERN – STUDIU CLINIC,
IMAGISTIC ȘI EXPERIMENTAL**

Conducător științific: Prof.Dr. Adrian Radu RĂDULESCU

Autor: Maior, As.Drd. Sorin CONSTANTINESCU

2024

PARTEA GENERALĂ - Stadiul actual al cunoașterii prezintă o analiză detaliată și cuprinzătoare a celor mai recente descoperiri și tehnici utilizate în domeniul chirurgiei ligamentului încrucișat anterior și al nanomaterialelor aplicate în acest domeniu. În **Capitolul I**, intitulat "**Chirurgia ligamentului încrucișat anterior: Date generale, clasificare, metode de reconstrucție și implantare, biocompatibilitate**", se explorează anatomia ligamentului încrucișat anterior, etiologia leziunilor, metodele moderne de diagnostic și tratament, precum și complicațiile și rezultatele postoperatorii asociate cu reconstrucția acestui ligament crucial pentru stabilitatea genunchiului. **Capitolul II**, denumit "**Materiale utilizate în obținerea de acoperiri nanostructurate prin tehnica MAPLE**", abordează proprietățile și aplicațiile oxidului de grafenă și ale nanoparticulelor de argint în biomedicină, precum și utilizarea tehnicii MAPLE pentru sinteza și aplicarea nanomaterialelor în diverse domenii medicale și tehnologice (dispozitive medicale și implanturi). Această parte generală oferă un fundament solid pentru înțelegerea complexității și importanței acestor subiecte în medicina modernă.

Reconstrucția ligamentului încrucișat anterior (LIA) reprezintă un domeniu esențial în chirurgia ortopedică modernă, având un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților afectați de leziuni la nivelul genunchiului. Începând cu anii 1970, s-au înregistrat progrese considerabile în această procedură, în special prin introducerea grefelor autologe, care au redus semnificativ complicațiile și au îmbunătățit prognosticul postoperator. Evoluția reconstrucției LIA a început însă cu mult înainte, în anii 1930, când primele încercări implicau utilizarea de materiale diverse, de la ligamente prelevate de la animale la materiale plastice și metalice. Totuși, aceste metode au fost abandonate din cauza ratei ridicate a complicațiilor.

Progresul tehnologic din anii 1970 a permis utilizarea unor grefe autologe, precum tendonul hamstring, tendonul patelar și fascia lata, care au stabilit un nou standard în domeniul ligamentoplastiei datorită compatibilității biologice și a recuperării postoperatorii mai rapide. Tehnicile moderne continuă să evolueze odată cu dezvoltarea unor abordări chirurgicale avansate și utilizarea tehnologiilor de ultimă generație, cum ar fi dispozitivele de ancorare sofisticate și suturile complexe. În viitor, este de așteptat ca progresele în ingineria tisulară, utilizarea celulelor stem și tehnologiile de imprimare 3D să transforme și mai mult acest domeniu, contribuind la îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienți.

Leziunile ligamentului încrucișat anterior-extern (LIAE) sunt frecvente în rândul sportivilor și pot duce la dizabilități funcționale severe dacă nu sunt tratate corespunzător.

Netratate, aceste leziuni pot evolua spre artroză și instabilitate cronică a genunchiului. Inițial, tratamentul leziunilor LIAE implica repararea primară a ligamentului, dar rezultatele nesatisfăcătoare au dus la dezvoltarea unor tehnici mai avansate de reconstrucție. Primele încercări de reconstrucție implicau tehnici extra-articulare, însă rezultatele lor au fost, de asemenea, sub așteptări. Pe măsură ce cunoștințele privind anatomia și funcția LIA au avansat, s-au dezvoltat tehnici de reconstrucție intra-articulară, care s-au dovedit a fi mai eficiente.

Anatomia LIAE este complexă, fiind un ligament format din țesut conjunctiv dens, care se atașează de condilul femural lateral și de foseta intercondiliană anterioară a tibiei. Vascularizația acestui ligament este asigurată de artera geniculată mijlocie, iar inervația este realizată de ramurile nervului tibial, responsabile de propriocepția articulației. Leziunile LIAE sunt frecvente în sporturile ce implică mișcări bruște, cum ar fi schimbările rapide de direcție sau aterizările după sărituri, mecanismele non-contact fiind predominante.

Diagnosticarea leziunilor LIAE include anamneza, examenul fizic și evaluarea imagistică. Pacienții descriu adesea o senzație de "pocnitură" în genunchi, urmată de o creștere rapidă a dimensiunii articulației, sugerând prezența unei hemartroze. Examinarea fizică este esențială pentru evaluarea integrității ligamentului și a altor structuri asociate, iar testele de stres, cum ar fi testul Lachman, sunt cruciale pentru diagnosticarea rupturii LIAE. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este considerată cea mai precisă metodă de diagnosticare a leziunilor LIAE, având o acuratețe de până la 100%.

Istoricul natural al leziunilor LIAE poate include dezvoltarea artrozei și instabilitatea cronică a genunchiului, asociate cu modificări semnificative ale dinamicii articulației. Rupturile meniscale sunt frecvent asociate cu leziunile acute ale LIAE, meniscul lateral fiind cel mai des afectat. Pacienții care amână reconstrucția LIAE sunt expuși unui risc crescut de artroză și leziuni meniscale secundare.

Tratamentul leziunilor LIAE variază de la opțiuni nonoperatorii, adecvate pentru pacienții care pot accepta modificări ale stilului de viață pentru a evita activitățile ce provoacă instabilitate, până la intervenții chirurgicale. Reconstrucțiile extraarticulare au fost inițial utilizate pentru a crea o bandă de reținere pe partea laterală a genunchiului, dar acestea nu au reușit să recreeze complet funcția normală a LIAE. Tehnicile intraarticulare, în special cele ghidate artroscopic, au

îmbunătățit semnificativ tratamentul leziunilor LIAE, oferind o ameliorare rapidă a durerii postoperatorii și o recuperare funcțională optimă.

Pentru a înțelege mai bine complexitatea și inovarea în acest domeniu, este esențial să explorăm și alte materiale avansate utilizate în medicina modernă, cum ar fi grafena și nanoparticulele, subiecte care sunt abordate în detaliu în continuare. Aceste materiale nu doar că îmbunătățesc tehnicile medicale, dar deschid noi orizonturi în diagnosticare și tratament, având aplicații variate, inclusiv în biomedicină și ingineria țesuturilor.

Grafena este un material revoluționar format dintr-un singur strat de atomi de carbon dispuși într-o structură bidimensională hibridizată sp^2 , aranjată sub forma unei rețele hexagonale, asemănătoare unui fagure de miere. Aceasta este cea mai subțire formă de carbon cunoscută, având proprietăți unice care includ conductivitatea electrică și termică superioare, absorbția luminii și rezistența mecanică. Grafena poate exista sub mai multe forme, inclusiv ca un singur strat de grafenă, multiple straturi de grafenă, oxid de grafenă (GO) și oxid de grafenă redus (rGO). Fiecare formă are aplicații specifice, în funcție de proprietățile sale distincte.

Oxidul de grafenă (GO) este deosebit de important datorită bogăției în oxigen și a numeroaselor grupări funcționale de pe suprafața sa, care îi conferă stabilitate în dispersii coloidale și facilitează reacțiile chimice de suprafață. Cu toate acestea, aceste grupări funcționale reduc proprietățile mecanice și electrice ale materialului, creând defecte în structura sa. Aceste defecte, deși sunt deseori considerate dezavantaje, pot îmbunătăți reactivitatea chimică a grafenei, făcând-o utilă în diverse aplicații biologice și tehnologice.

Sinteza grafenei și a derivaților săi poate fi realizată prin diverse metode, fiecare cu avantaje și dezavantaje. Exfolierea mecanică a fost prima tehnică dezvoltată, implicând îndepărtarea stratificată a foilor de grafit. Cu toate acestea, această metodă poate genera defecte structurale, afectând conductivitatea electrică a grafenei. O altă metodă eficientă este exfolierea chimică, care transformă grafitul dintr-o suspensie coloidală în grafenă prin procese în două etape. În plus, creșterea epitaxială termică și depunerea chimică de vapori (CVD) sunt tehnici avansate care permit obținerea grafenei de înaltă calitate pe diverse substraturi, inclusiv pe metale de tranziție precum cuprul și nichelul.

Grafena are multiple aplicații în biomedicină, datorită proprietăților sale unice. Este utilizată pentru livrarea medicamentelor, facilitând încărcarea și conjugarea eficientă a medicamentelor hidrofobe, îmbunătățind astfel solubilitatea și eficacitatea terapeutică a acestora.

De asemenea, grafena poate fi utilizată în imagistica celulară, datorită stabilității sale și a capacității de a fi funcționalizată pentru a deveni un biosenzor eficient.

Terapia fotodinamică și fototermă sunt alte aplicații promițătoare ale grafenei, în special în tratamentul cancerului. Materialele pe bază de grafenă au o absorbție optică superioară în regiunea NIR (aproape de infraroșu) și o conversie foto-termică ridicată, făcându-le ideale pentru fototerapie. În terapia fotodinamică, fotosensibilizatoarele expuse la o anumită lungime de undă a luminii produc specii reactive de oxigen (ROS), care sunt toxice pentru celulele canceroase. În terapia fototermală, materialele pe bază de grafenă absorb lumina NIR și o transformă în căldură, ducând la distrugerea celulelor canceroase.

Ingenieria țesuturilor este un alt domeniu în care grafena joacă un rol crucial. Sub formă de spumă, grafena poate acționa ca un scaffold pentru creșterea celulelor stem neurale, susținând proliferarea și diferențierea acestora. În plus, datorită proprietăților electrice remarcabile, grafena este utilizată ca matrice chimică pentru senzori și biosenzori, permițând detectarea specifică a secvențelor de ADN sau a altor biomolecule.

Nanoparticulele de argint (AgNPs) sunt un alt material nanostructurat cu proprietăți antimicrobiene excepționale. Aceste nanoparticule sunt utilizate pe scară largă în industria medicală datorită capacității lor de a distruge un spectru larg de microorganisme patogene, fiind integrate în pansamente, catetere și alte dispozitive medicale. Proprietățile antimicrobiene ale argintului sunt cunoscute de secole, iar nanoparticulele de argint au demonstrat o eficacitate superioară în inhibarea creșterii bacteriilor, inclusiv a celor rezistente la multiple antibiotice. Mecanismul de acțiune al nanoparticulelor de argint implică interacțiunea cu grupările proteice funcționale din membrane, ceea ce duce la denaturarea proteinelor și la distrugerea celulelor bacteriene. De asemenea, nanoparticulele de argint pot deteriora materialul genetic al bacteriilor, inhibând replicarea și transcrierea ADN-ului. Aceste proprietăți fac din nanoparticulele de argint un instrument vital în tratamentul infecțiilor și în regenerarea țesuturilor.

Nanoparticulele de argint sunt utilizate și în aplicații non-medicale, cum ar fi purificarea apei potabile și în industria textilă, datorită capacității lor de a genera rezonanță plasmonică de suprafață (SPR). În acest context, nanoparticulele sunt integrate în diverse produse consumabile, inclusiv cosmetice, alimente și echipamente de purificare a apei.

Tehnica MAPLE (Matrix-Assisted Pulsed Laser Evaporation) reprezintă o tehnică avansată de sinteză a filmelor subțiri, derivată din metoda convențională de depunere laser pulsată

(PLD). Aceasta a fost dezvoltată pentru a permite depunerea materialelor moi, cum ar fi polimerii organici și biomaterialele, oferind un control precis al parametrilor procesului de depunere, cum ar fi grosimea, rugozitatea și omogenitatea filmelor. Un avantaj major al tehnicii MAPLE este versatilitatea sa în fabricarea nanostructurilor.

MAPLE este utilizată pe scară largă în diverse domenii, inclusiv în microelectronică, ingineria tisulară și industria farmaceutică. De exemplu, tehnica MAPLE permite depunerea de filme subțiri polimerice pentru senzori optoelectronici și chimici, precum și obținerea de filme subțiri de proteine active și compozite pe bază de polimer-nanotuburi de carbon. Această tehnică este, de asemenea, aplicabilă în depunerea materialelor biologice pe substraturi, având perspective mari de utilizare în imprimarea moleculară.

În ciuda avantajelor sale, tehnica MAPLE prezintă și câteva dezavantaje, inclusiv costurile ridicate și necesitatea unor cunoștințe specializate pentru utilizarea echipamentelor. De asemenea, selecția solventului și a concentrației soluției pentru tehnica MAPLE implică respectarea unor criterii precise pentru a asigura eficiența și calitatea depunerii filmelor subțiri.

PARTEA SPECIALĂ - Contribuții personale reprezintă o secțiune fundamentală în cadrul lucrării de doctorat, unde sunt prezentate detaliat scopul și obiectivele studiilor, precum și cercetările originale realizate de autor. Această parte include două capitole. **Capitolul I**, intitulat "**Studiu clinic al fixării autogrefei ligamentare în reconstrucția de LIA,**" se concentrează pe investigarea eficienței și siguranței tehnicilor de fixare a autogrefei ligamentare utilizate în reconstrucția ligamentului încrucișat anterior, evidențiind intervențiile efectuate, metodele de analiză și rezultatele obținute în urma evaluării clinice a pacienților. **Capitolul II**, denumit "**Nanostructuri avansate pentru îmbunătățirea biocompatibilității și reducerea susceptibilității microbiene a dispozitivelor medicale utilizate în chirurgia genunchiului**", explorează utilizarea nanomaterialelor inovatoare, cum ar fi oxidul de grafen și nanoparticulele de argint, în dezvoltarea acoperirilor nanostructurate destinate dispozitivelor ortopedice, analizând performanțele acestora în ceea ce privește biocompatibilitatea și protecția împotriva infecțiilor. Aceste contribuții reprezintă un pas semnificativ înainte în domeniul chirurgiei ortopedice și al materialelor nanostructurate, deschizând noi perspective pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice și reducerea complicațiilor postoperatorii.

Primul obiectiv major al tezei de doctorat a fost de a analiza eficacitatea și siguranța reconstrucției LIAE, cu accent pe rezultatele funcționale, incidența complicațiilor postoperatorii și factorii care influențează succesul intervențiilor. A fost realizată o comparație între două tipuri de

autogrefe utilizate, tendoanele ischiogambierilor și tendonul rotulian, pentru a determina care metodă oferă rezultate superioare.

Al doilea obiectiv a vizat dezvoltarea și caracterizarea unor nanostructuri antimicrobiene avansate, în special nanoparticule de argint și oxid de grafen, aplicate pe dispozitivele medicale utilizate în chirurgia genunchiului. Aceste nanostructuri au fost sintetizate și evaluate pentru biocompatibilitate și eficiență antimicrobiană, folosind metode de laborator avansate precum microscopie electronică de scanare și de transmisie, difracție de raze X, și teste biologice. Studiile au inclus teste asupra viabilității celulare și evaluarea capacității de inhibare a formării biofilmului bacterian, esențiale pentru prevenirea infecțiilor postoperatorii.

Capitolul I. Studiu clinic al fixării autogrefei ligamentare în reconstrucția de LIA oferă o analiză detaliată a leziunilor ligamentului încrucișat antero-extern (LIAE), o afecțiune frecventă în activitățile sportive, care poate avea consecințe grave dacă nu este tratată corespunzător, inclusiv dizabilitate funcțională și dezvoltarea artrozei. Tratatamentul acestor leziuni a evoluat semnificativ, cu progrese notabile în tehnicile chirurgicale și în programele de reabilitare, care au ca scop optimizarea recuperării și prevenirea complicațiilor ulterioare. De-a lungul anilor, tehnicile de reconstrucție au variat de la metodele extra-articulare, inițial folosite, dar cu rezultate nesatisfăcătoare, la tehnici intra-articulare care s-au dovedit a fi mai eficiente, cum ar fi utilizarea autogrefelor precum os-tendon patelar-os și grefele din tendoanele ischiogambierilor.

Studiul a fost realizat ca o analiză retrospectivă, evaluând un eșantion de 54 de pacienți care au suferit intervenții chirurgicale pentru reconstrucția LIAE în perioada 2018-2023. Din această populație, 38 de pacienți erau bărbați și 16 erau femei, cu vârste cuprinse între 20 și 50 de ani. Pacienții au fost distribuiți în diferite categorii de vârstă, majoritatea fiind tineri și activi, cu vârste între 21 și 40 de ani, un grup care este în mod special predispus la leziuni ligamentare din cauza activităților sportive intense.

În ceea ce privește intervențiile chirurgicale, majoritatea pacienților (51 din 54) au fost tratați cu grefe din tendoanele ischiogambierilor, în timp ce doar trei pacienți au primit grefe din tendonul rotulian. Alegerea grefei a fost influențată de factori precum morbiditatea redusă la locul de recoltare și recuperarea mai confortabilă postoperatorie asociată cu utilizarea tendoanelor ischiogambierilor. Grefele au fost pliate în patru părți pentru a spori rezistența și stabilitatea ligamentului reconstruit.

Fixarea grefelor a fost realizată folosind șuruburi de interferență rezorbabile, un avans semnificativ față de utilizarea șuruburilor metalice care impuneau extracția în cazul interferenței cu rezonanța magnetică nucleară (RMN). Dimensiunea șuruburilor utilizate a variat între 9 și 10 mm, iar tunelele tibiale și femurale au avut grosimi corespunzătoare pentru a asigura o fixare optimă. Alegerea șuruburilor rezorbabile a eliminat necesitatea intervențiilor chirurgicale ulterioare pentru îndepărtarea implanturilor, reducând astfel riscul de complicații postoperatorii și îmbunătățind experiența generală a pacienților.

Un aspect central al studiului a fost analiza complicațiilor postoperatorii, printre care hemartroza a fost cea mai frecventă, afectând 38 din cei 54 de pacienți. Hemartroza, definită ca acumularea de sânge în articulație după operație, poate compromite recuperarea funcțională a genunchiului, prelungind perioada de reabilitare și crescând riscul de complicații precum artrofibroza. Deși hemartroza a fost mai frecventă la pacienții cu grefe din tendoanele ischiogambierilor, doar două cazuri de infecții postoperatorii au fost documentate, ambele fiind infecții superficiale tratate cu succes cu antibioterapie. Degradarea grefei a fost o complicație rară, observată într-un singur caz prin artroscopie la cinci luni postoperator, sugerând că monitorizarea continuă este esențială în primele luni după intervenție pentru a detecta orice semn de eșec al grefei.

Mobilitatea articulară postoperatorie a fost evaluată prin scorul Lysholm, care a indicat o recuperare funcțională bună în majoritatea cazurilor. Pacienții cu grefe din tendoanele ischiogambierilor au avut scoruri Lysholm ușor mai ridicate comparativ cu cei cu grefe din tendonul rotulian, sugerând o posibilă superioritate a acestei tehnici în ceea ce privește funcția genunchiului pe termen scurt și mediu. Stabilitatea genunchiului a fost evaluată prin testul pivot-shift și testul Lachman, ambele indicând o stabilitate satisfăcătoare a articulației în majoritatea cazurilor pe termen lung.

În ceea ce privește senzația subiectivă de instabilitate a genunchiului, raportată de pacienți la intervale de 1, 2 și 5 ani postoperator, rezultatele au arătat o creștere ușoară a senzației de instabilitate în timp, ceea ce poate fi atribuit slăbirii treptate a grefei sau unor factori externi cum ar fi suprasolicitarea articulației.

Metodele statistice aplicate au inclus analiza frecvenței și distribuției, testul Chi-pătrat pentru evaluarea relației dintre variabilele categorice (de exemplu, tipul de grefă și incidența hemartrozei), și analiza de regresie liniară pentru explorarea relației dintre variabilele continue,

cum ar fi dimensiunea șuruburilor și scorurile de mobilitate postoperatorie. Rezultatele acestor analize au oferit informații valoroase pentru optimizarea tehnicilor chirurgicale și de reabilitare. Concluziile studiului sugerează că utilizarea grefelor din tendoanele ischiogambierilor oferă rezultate funcționale bune, dar necesită o atenție specială în gestionarea riscului de hemartroză. De asemenea, dimensiunea șuruburilor de fixare joacă un rol important în stabilitatea mecanică a grefei și în recuperarea funcțională a pacienților. În ansamblu, studiul contribuie la înțelegerea profundă a factorilor care influențează succesul reconstrucției LIAE și oferă o bază solidă pentru îmbunătățirea strategiilor chirurgicale și de recuperare, cu scopul de a optimiza rezultatele funcționale și de a minimiza complicațiile postoperatorii.

Capitolul II. Nanostructuri avansate pentru îmbunătățirea biocompatibilității și reducerea susceptibilității microbiene a dispozitivelor medicale utilizate în chirurgia genunchiului prezintă o analiză aprofundată a progreselor recente în nanotehnologie aplicate în contextul chirurgiei genunchiului, cu accent pe utilizarea nanostructurilor avansate pentru îmbunătățirea performanțelor dispozitivelor medicale implantabile.

Secțiunea cu titlul ***Acoperiri nanostructurate din argint/oxid de grafen pentru modularea susceptibilității microbiene a dispozitivelor de fixare utilizate în chirurgia genunchiului*** evidențiază modul în care nanomaterialele, cum ar fi nanoparticulele de argint și oxidul de grafen, pot fi utilizate pentru a crea acoperiri nanostructurate pe dispozitivele de fixare folosite în reconstrucția ligamentelor genunchiului. Aceste acoperiri au potențialul de a reduce susceptibilitatea microbială, de a preveni formarea biofilmului și de a îmbunătăți biocompatibilitatea, oferind astfel o protecție eficientă împotriva infecțiilor postoperatorii.

În ultimele decenii, nanotehnologia a oferit noi perspective în medicina modernă, în special în domeniul dezvoltării de nanomateriale aplicabile în dispozitivele medicale. Aceste nanostructuri permit o modulare precisă a interacțiunilor dintre materialele implantabile și mediul biologic, contribuind astfel la prevenirea infecțiilor și la optimizarea integrării dispozitivelor de fixare utilizate în chirurgia genunchiului. Capitolul analizează utilizarea nanomaterialelor, cum ar fi nanoparticulele de argint (AgNPs) și oxidul de grafen (GO), în dezvoltarea acoperirilor nanostructurate pentru dispozitivele medicale, având ca scop principal prevenirea contaminării microbiene și promovarea biocompatibilității.

Sinteza nanoparticulelor de argint a fost realizată printr-un protocol de reducere chimică, utilizând azotat de argint și glucoză ca agenți reducători. Nanostructurile de oxid de grafen au fost

obținute printr-un protocol Hummers modificat, care a implicat oxidarea straturilor de grafit pentru a produce nanosheet-uri de grafen. Acoperirile nanostructurate au fost aplicate pe dispozitivele de fixare medicale folosind tehnica de evaporare cu laser pulsant asistată de matrice (MAPLE), care permite un control precis al structurii și compoziției acoperirilor. Aceste acoperiri au fost ulterior caracterizate prin diferite metode fizico-chimice, inclusiv difracția cu raze X (XRD), microscopia electronică de transmisie (TEM), microscopia electronică de baleiaj (SEM) și analiza termică.

Caracterizarea fizico-chimică a nanoparticulelor de argint și oxidului de grafen a arătat că nanoparticulele sintetizate aveau dimensiuni uniforme și o structură cristalină cubică, cu o dimensiune medie a particulelor de aproximativ 54 nm. Oxidul de grafen obținut a fost caracterizat printr-o structură pliată și o distribuție uniformă a nanosheet-urilor. Acoperirile obținute prin MAPLE la o fluență laser optimă de 400 mJ/cm² au prezentat o suprafață poroasă și omogenă, cu o grosime de aproximativ 2 μm.

Evaluarea biocompatibilității acoperirilor a relevat faptul că acoperirile Ag@C18-nGO au susținut adeziunea și proliferarea celulelor MC3T3-E1 (preosteoblaste murine) fără a induce citotoxicitate sau stres oxidativ semnificativ. Testele au demonstrat că acoperirile nanostructurate îmbunătățesc activitatea proliferativă a celulelor și reduc deteriorarea membranei celulare comparativ cu substraturile neacoperite, ceea ce sugerează că aceste nanostructuri pot oferi un mediu mai favorabil pentru vindecarea și regenerarea țesuturilor.

Evaluarea microbiologică a nanoparticulelor și acoperirilor a arătat că nanoparticulele de argint au avut o eficiență antimicrobiană semnificativă, inhibând creșterea unor tulpini bacteriene rezistente, cum ar fi *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus*. Acoperirile Ag@C18-nGO au demonstrat o capacitate susținută de a inhiba dezvoltarea biofilmului bacterian, reducând populațiile microbiene cu cel puțin un ordin de magnitudine după 48 de ore de expunere.

Capitolul demonstrează că utilizarea nanostructurilor avansate, cum ar fi acoperirile Ag@C18-nGO, poate reprezenta o soluție eficientă pentru prevenirea infecțiilor postoperatorii și îmbunătățirea biocompatibilității dispozitivelor de fixare utilizate în chirurgia genunchiului. Aceste nanomateriale nu numai că oferă protecție antimicrobiană, dar și susțin regenerarea tisulară, făcându-le candidați promițători pentru aplicații biomedicale viitoare. Eficiența acoperirilor procesate prin MAPLE sugerează că această tehnologie poate fi adaptată pentru diverse aplicații clinice, contribuind la dezvoltarea unor dispozitive medicale mai sigure și mai eficiente.

Sectiunea cu titlul *Acoperiri nanostructurate pe bază de oxid de grafen pentru gestionarea infecțiilor periprotetice* se concentrează pe utilizarea nanotehnologiilor avansate pentru a îmbunătăți performanțele dispozitivelor medicale implantabile utilizate în chirurgia genunchiului, în special în contextul prevenirii infecțiilor periprotetice și creșterii biocompatibilității acestora.

Infecțiile postoperatorii reprezintă o provocare majoră în ortopedie, afectând între 1% și 5% dintre implanturile ortopedice, ceea ce duce la o morbiditate considerabilă și la costuri medicale semnificative. Materialele tradiționale, cum ar fi metalele utilizate în dispozitivele de fixare, prezintă un risc crescut de infecție și alte complicații, inclusiv coroziune și toxicitate cronică. De aceea, există o nevoie urgentă de a dezvolta soluții mai eficiente pentru prevenirea infecțiilor și îmbunătățirea biocompatibilității.

Unul dintre punctele centrale ale acestui capitol este fabricarea de acoperiri nanostructurate pe bază de oxid de grafen (nGO) și polilactidă (PLA), destinate să fie utilizate pe suprafața dispozitivelor medicale implantabile. Aceste acoperiri au fost dezvoltate folosind tehnica de evaporare pulsată cu laser asistată de matrice (MAPLE), care permite o aplicare precisă și controlată a nanostructurilor pe dispozitive medicale. Rezultatele studiilor au arătat că acoperirile PLA-nGO-Zin (un antibiotic cefalosporinic cu spectru larg) sunt extrem de eficiente în prevenirea formării biofilmelor bacteriene și au o biocompatibilitate excelentă.

Caracterizarea fizico-chimică a nanostructurilor de oxid de grafen a evidențiat faptul că nanosheet-urile de nGO au fost sintetizate cu succes utilizând o metodologie Hummers modificată. Aceste nanosheet-uri au prezentat o structură foarte pliată și texturată, cu grupuri funcționale bogate în oxigen, confirmate prin analiza XRD și TEM. Acoperirile realizate prin tehnica MAPLE au fost continue, compacte și au prezentat o suprafață neregulată, ceea ce le conferă proprietăți mecanice și biologice superioare.

Evaluarea biocompatibilității acoperirilor PLA-nGO-Zin a demonstrat că acestea sunt foarte hemocompatibile, cu un indice hemolitic sub 5%, ceea ce le clasifică drept non-hemolitice. De asemenea, s-a observat că acoperirile au redus semnificativ expresia citokinelor pro-inflamatorii IL-1 β , IL-6 și IL-8, sugerând un potențial antiinflamator semnificativ. Aceste rezultate indică faptul că acoperirile PLA-nGO-Zin nu doar că sunt bine tolerate de țesuturile umane, dar pot și modula răspunsurile inflamatorii, ceea ce este esențial pentru dispozitivele medicale implantabile.

Eficiența antimicrobiană a acoperirilor a fost evaluată prin testarea capacității acestora de a inhiba formarea biofilmelor bacteriene pe termen lung. Studiile au arătat că acoperirile PLA-nGO-Zin sunt extrem de eficiente împotriva biofilmului bacterian format de *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*, menținându-și eficiența antimicrobiană timp de până la 72 de ore. În special, acoperirile s-au dovedit a fi deosebit de eficiente împotriva tulpinii de *Pseudomonas aeruginosa* în stadiile incipiente ale formării biofilmului, inhibând dezvoltarea acestuia cu aproape 4 ordine de mărime.

Concluziile studiului subliniază potențialul acestor acoperiri nanostructurate de a fi utilizate în prevenirea infecțiilor periprotetice, datorită combinației de proprietăți antimicrobiene și biocompatibile. Aceste acoperiri PLA-nGO-Zin nu numai că îmbunătățesc performanțele mecanice ale dispozitivelor implantabile, dar oferă și protecție împotriva infecțiilor, reducând astfel necesitatea utilizării sistemice a antibioticelor și contribuind la prevenirea dezvoltării rezistenței microbiene. În ansamblu, aceste acoperiri nanostructurate reprezintă o strategie promițătoare pentru îmbunătățirea siguranței și eficacității dispozitivelor medicale utilizate în chirurgia genunchiului.

Secțiunea cu titlul *Acoperiri pe bază de oxid de grafen preparate prin MAPLE pentru șuruburi ortopedice îmbunătățite utilizate în intervențiile la genunchi* și-a propus dezvoltarea și evaluarea unor acoperiri nanostructurate pe bază de oxid de grafen (GO) și policaprolactonă (PCL), având ca scop principal îmbunătățirea performanțelor șuruburilor ortopedice utilizate în chirurgia genunchiului.

Șuruburile ortopedice sunt esențiale pentru fixarea implanturilor pe os, iar materialele tradiționale din care sunt fabricate, precum aliajele de titan și oțelul inoxidabil, prezintă dezavantaje semnificative, inclusiv riscul de coroziune, rigiditate excesivă, reacții inflamatorii și, cel mai grav, infecții periprotetice cauzate de colonizarea bacteriană. Aceste infecții pot duce la complicații severe, inclusiv necesitatea de a efectua intervenții chirurgicale de revizuire.

Pentru a depăși aceste provocări, studiul propune utilizarea acoperirilor pe bază de GO și PCL aplicate prin tehnica MAPLE (evaporare pulsată cu laser asistată de matrice). Aceste acoperiri au potențialul de a îmbunătăți biocompatibilitatea și de a oferi protecție antimicrobiană, reducând astfel riscul de infecții postoperatorii și promovând o mai bună integrare a implanturilor în os.

Caracterizarea fizico-chimică a acoperirilor a arătat că structura compozită PCL/GO este bine definită, cu o distribuție omogenă a componentelor pe suprafața șuruburilor. Imaginile SEM

și analiza Raman au confirmat prezența oxidului de grafen în matricea polimerică, iar testele FT-IR au relevat păstrarea grupurilor funcționale esențiale ale materialelor. Aceste acoperiri nu doar că îmbunătățesc aderența și duritatea suprafeței, dar și oferă o protecție semnificativă împotriva coroziunii, prelungind astfel durata de viață a implanturilor.

Evaluarea microbiologică a demonstrat eficiența antimicrobiană a acoperirilor, în special împotriva bacteriilor Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*) și Gram-negative (*Escherichia coli*). Acoperirile au inhibat semnificativ formarea biofilmului, un factor esențial în prevenirea infecțiilor periprotetice. Deși formarea biofilmului nu a fost complet prevenită, acoperirile au întârziat semnificativ dezvoltarea acestuia, menținând o eficiență antimicrobiană ridicată pe parcursul primelor 48 de ore după implantare.

Biocompatibilitatea acoperirilor a fost evaluată prin testele in vitro care au arătat o bună compatibilitate cu osteoblastele umane. Acoperirile PCL/GO/MRP nu au indus toxicitate celulară, demonstrând o viabilitate celulară comparabilă cu cea a suprafețelor de control neacoperite. Aceste rezultate sugerează că acoperirile nu doar că sunt eficiente în prevenirea infecțiilor, dar și susțin regenerarea osoasă, fiind astfel potrivite pentru utilizarea în implanturile ortopedice.

În concluzie, studiul sugerează că acoperirile pe bază de PCL și GO pot fi utilizate cu succes pentru a îmbunătăți performanțele șuruburilor ortopedice. Aceste acoperiri oferă atât protecție antimicrobiană, cât și suport pentru osseointegrare, reducând riscul de complicații postoperatorii și contribuind la o recuperare mai rapidă și mai eficientă a pacienților. Rezultatele in vitro sunt promițătoare și sugerează că aceste acoperiri ar putea fi implementate în viitor în practica clinică, însă sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma eficacitatea lor în condiții reale.

Concluziile generale ale părții speciale

Reconstrucția ligamentului încrucișat antero-extern (LIAE) se numără printre cele mai frecvente și complexe intervenții chirurgicale din ortopedie, având un rol esențial în restabilirea stabilității și funcționalității genunchiului, în special la sportivi și la persoanele cu un stil de viață activ. Succesul pe termen lung al acestei proceduri depinde de o serie de factori esențiali, printre care se numără selecția adecvată a grefei, tehnicile de fixare, integrarea osoasă eficientă și prevenirea complicațiilor postoperatorii, cum ar fi infecțiile și hemartroza. În cadrul tezei de doctorat intitulate **"ÎMBUNĂTĂȚIREA FIXĂRII ȘI INTEGRĂRII OSOASE A**

GREFELOR ȘI IMPLANTURILOR FOLOSITE ÎN LIGAMENTOPLASTIA DE LIGAMENT ÎNCRUCIȘAT ANTERO-EXTERN – STUDIU CLINIC, IMAGISTIC ȘI EXPERIMENTAL", atenția se concentrează pe explorarea și optimizarea acestor variabile critice, cu un accent deosebit pe utilizarea nanotehnologiilor avansate pentru a îmbunătăți biocompatibilitatea și rezultatele funcționale postoperatorii.

Această lucrare prezintă un studiu clinic, imagistic și experimental extins, care investighează eficacitatea autogrefelor ligamentare, impactul nanostructurilor în îmbunătățirea fixării și integrării osoase a implanturilor, precum și analiza complicațiilor postoperatorii. Concluziile generale ale acestui studiu subliniază importanța continuării cercetărilor în acest domeniu și necesitatea integrării tehnologiilor inovatoare pentru optimizarea rezultatelor chirurgicale și minimizarea riscurilor asociate.

(i) Eficacitatea reconstrucției ligamentului încrucișat antero-extern (LIAE)

Reconstrucția LIAE este o intervenție chirurgicală complexă, care vizează restabilirea stabilității articulației genunchiului după o leziune severă a ligamentului. Această procedură este crucială pentru prevenirea dizabilităților pe termen lung, inclusiv a dezvoltării artrozei, o afecțiune degenerativă care poate afecta semnificativ calitatea vieții pacienților. Studiul demonstrează că utilizarea autogrefelor ligamentare în reconstrucția LIAE oferă rezultate funcționale satisfăcătoare, cu o incidență relativ scăzută a complicațiilor majore. Totuși, incidența hemartrozei, definită ca acumularea de sânge în articulație, rămâne o provocare, influențând negativ recuperarea funcțională a genunchiului și crescând riscul de artrofibroză. Aceste constatări subliniază necesitatea îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale și a managementului postoperator pentru a minimiza riscurile și a optimiza rezultatele pe termen lung.

(ii) Alegerea autogrefei și tehnicile de fixare

Selecția autogrefei este un factor determinant pentru succesul intervenției de reconstrucție LIAE. Studiul evidențiază preferința pentru utilizarea grefelor din tendoanele ischiogambierilor datorită morbidității reduse la locul de recoltare și a unui disconfort postoperator mai mic. Aceste grefe, pliate în multiple fascicule, asigură o rezistență mecanică sporită și o stabilitate excelentă a genunchiului. Deși grefele din tendonul rotulian, deși mai puțin utilizate, oferă o integrare osoasă mai rapidă și un risc redus de hemartroză, ele prezintă riscuri crescute de complicații, cum ar fi tendinita patelară sau fracturile de stres.

În ceea ce privește tehnicile de fixare, dimensiunea și tipul șuruburilor de interferență utilizate influențează direct stabilitatea grefei și recuperarea postoperatorie. Studiul a arătat că șuruburile de dimensiuni mai mari oferă o stabilitate mecanică superioară, însă pot crește riscul de complicații pe termen lung, cum ar fi lărgirea tunelurilor osoase sau disconfortul mecanic. Materialul șuruburilor este, de asemenea, crucial, șuruburile bioabsorbabile oferind avantaje în ceea ce privește eliminarea necesității unei intervenții suplimentare pentru extragere, dar cu riscuri de lărgire a tunelurilor osoase. Aceste constatări subliniază necesitatea unei abordări personalizate în selecția grefei și a tehnicii de fixare, în funcție de nevoile pacientului și de obiectivele specifice ale intervenției.

(iii) Rolul nanostructurilor în prevenirea infecțiilor și îmbunătățirea biocompatibilității

Un alt aspect semnificativ al acestui studiu este investigarea rolului nanostructurilor în îmbunătățirea biocompatibilității și prevenirea infecțiilor asociate implanturilor utilizate în reconstrucția LIAE. Nanoparticulele de argint și oxidul de grafen au demonstrat un potențial remarcabil în prevenirea infecțiilor postoperatorii, datorită proprietăților lor antimicrobiene puternice. Oxidul de grafen, în mod special, nu doar că protejează împotriva infecțiilor, dar contribuie și la crearea unui mediu favorabil integrării grefei, promovând vindecarea țesuturilor și reducând inflamația. Aceste inovații oferă soluții promițătoare pentru optimizarea intervențiilor chirurgicale și pentru minimizarea riscurilor asociate, deschizând noi perspective în domeniul reconstrucției ligamentare.

(iv) Importanța studiului în corelarea nanotehnologiilor cu LIAE

Studiul reprezintă un pas important în direcția integrării nanotehnologiilor în practica chirurgicală ortopedică, având aplicații directe în reconstrucția ligamentului încrucișat antero-extern. Integrarea datelor clinice și experimentale cu inovațiile din domeniul nanomaterialelor deschide noi posibilități pentru îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor postoperatorii. Importanța acestui studiu constă în demonstrarea faptului că nanostructurile avansate pot fi utilizate nu doar pentru prevenirea complicațiilor, cum ar fi infecțiile, dar și pentru îmbunătățirea integrării osoase și stabilității mecanice a grefelor și implanturilor.

În concluzie, integrarea nanotehnologiilor în reconstrucția LIAE reprezintă o evoluție promițătoare în medicina modernă, cu potențialul de a transforma abordările actuale ale tratamentului și de a îmbunătăți semnificativ rezultatele chirurgicale pe termen lung. Acest studiu oferă o bază solidă pentru dezvoltarea unor strategii de tratament inovatoare, menite să optimizeze

fixarea și integrarea osoasă a grefelor și implanturilor, asigurând astfel o recuperare completă și durabilă pentru pacienți.

Perspective de cercetare

Aceste studii deschid noi orizonturi în dezvoltarea materialelor medicale avansate, oferind perspective promițătoare pentru cercetările viitoare și aplicațiile clinice. Nanomaterialele investigate, datorită proprietăților lor antimicrobiene și biocompatibile, pot fi integrate nu doar în chirurgia ortopedică, ci și în alte domenii medicale, cum ar fi implantologia dentară, dispozitivele cardiovasculare și cateterele. Extinderea aplicabilității acestor nanomateriale are potențialul de a îmbunătăți semnificativ siguranța și eficacitatea dispozitivelor medicale utilizate în diverse ramuri ale medicinei.

Pe lângă proprietățile antimicrobiene și antiinflamatorii, viitoarele cercetări ar putea explora integrarea unor funcționalități suplimentare în acoperiri, cum ar fi proprietăți osteoconductive și osteoinductive pentru a sprijini regenerarea osoasă, sau încorporarea agenților terapeutici pentru eliberarea controlată a medicamentelor la locul implantării. Astfel, s-ar putea obține o îmbunătățire semnificativă a ratei de succes a intervențiilor chirurgicale și a recuperării pacienților. De exemplu, nanomaterialele ar putea fi utilizate pentru a crea acoperiri care eliberează medicamente antiinflamatorii direct la locul implantării, reducând astfel riscul de infecție și promovând o vindecare mai rapidă și eficientă.

Este esențial ca aceste materiale să fie supuse unor studii clinice extinse pentru a evalua siguranța și eficacitatea lor pe termen lung în condiții reale. Monitorizarea pacienților care utilizează aceste dispozitive implantabile va furniza date valoroase privind performanța materialelor în mediul biologic complex al corpului uman. Aceste studii ar putea include evaluări ale răspunsului imun al organismului la nanomateriale, analize ale efectelor secundare potențiale și măsurători ale durabilității și rezistenței materialelor în timp.

Cercetările viitoare ar putea investiga optimizarea proceselor de sintetizare și funcționalizare a nanomaterialelor pentru a îmbunătăți uniformitatea și stabilitatea acoperirilor. Utilizarea altor metode de procesare avansate, cum ar fi tehnologiile de imprimare 3D, ar putea fi explorată pentru fabricarea acestor nanostructuri. Tehnologia de imprimare 3D permite crearea de structuri complexe și personalizate, care se pot adapta perfect nevoilor specifice ale fiecărui

pacient, reducând astfel riscul de respingere a implantului și îmbunătățind integrarea acestuia în organism.

Combinarea nanoparticulelor de argint și oxid de grafen cu alte nanomateriale, precum nanoceria sau nanotuburile de carbon, ar putea crea sinergii benefice și îmbunătăți și mai mult proprietățile acoperirilor. De exemplu, nanoceria, datorită proprietăților sale antioxidante, ar putea proteja țesuturile din jurul implanturilor de stresul oxidativ, în timp ce nanotuburile de carbon ar conferi materialelor o rezistență mecanică sporită. Integrarea acestor nanomateriale cu tehnologii avansate de imagistică și diagnostic ar putea permite monitorizarea în timp real a răspunsului biologic și a eficienței antimicrobiene. Acest lucru ar putea include utilizarea senzorilor nanometrice pentru a detecta infecțiile în stadii incipiente sau pentru a monitoriza eliberarea controlată a medicamentelor.

Dezvoltarea unor ghiduri și standarde reglementare pentru utilizarea nanomaterialelor în dispozitivele medicale reprezintă o direcție importantă de cercetare. Asigurarea conformității cu reglementările internaționale va facilita aprobarea și adoptarea pe scară largă a acestor tehnologii inovatoare. Este necesar ca autoritățile de reglementare să colaboreze cu cercetătorii și industria pentru a stabili criterii clare și riguroase pentru evaluarea siguranței și eficacității nanomaterialelor. De asemenea, standardele internaționale ar trebui să acopere aspecte precum producția, manipularea și eliminarea nanomaterialelor, pentru a asigura protecția mediului și a sănătății publice.

Un alt aspect esențial în dezvoltarea și implementarea nanomaterialelor în medicină este educarea și formarea profesioniștilor din domeniul sănătății. Medicii, chirurgii și alți specialiști trebuie să fie bine informați despre proprietățile și utilizările nanomaterialelor, precum și despre potențialele riscuri și beneficii asociate. Programele de formare continuă și cursurile specializate pot juca un rol esențial în asigurarea unei utilizări sigure și eficiente a nanomaterialelor în practica medicală.