



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”  
BUCUREȘTI

ASPECTE ANATOMOPATOLOGICE ALE REACȚIEI TISULARE LA IMPLANT ÎN  
CHIRURGIA ORTOPEDICĂ

**Conducător științific:**

**Prof. Univ. Dr. MARIA ARDELEANU**

**Doctorand:**

**CIUREA NICOLAE MARIAN**

**BUCUREȘTI - 2022**

## INTRODUCERE

Datele epidemiologice ne arată că patologiile musculoscheletale și accidentările afectează un estimat de 60 de milioane de oameni în SUA, anual. Ca rezultat al acestor leziuni, în fiecare an în Statele Unite se realizează peste 1.5 milioane de proceduri chirurgicale ortopedice, în care se implantează proteze modulare confecționate din variate tipuri de biomateriale. Astfel, statistica arată că, anual, în această țară se realizează aproximativ 645.000 de artroplastii de genunchi, 300.000 de artroplastii totale de șold la care se adaugă alte 100.000 de artroplastii parțiale de șold, 45.000 de intervenții chirurgicale de artroplastie de umăr și 450.000 de fuziuni vertebrale [1].

Având în vedere numărul mare de pacienți ce beneficiază de astfel de intervenții, putem spune că biomaterialele din care sunt confecționate dispozitivele implantate sunt de o importanță crucială, acestea trebuind să îndeplinească o plajă mare de criterii pentru a avea un rezultat funcțional bun.

În primul rând biomaterialele trebuie să fie biocompatibile. Acest lucru presupune să fie acceptate de organism, fără a crea un răspuns inflamator exagerat, prin activarea sistemului imun; cu toate că inflamația reprezintă o etapă fiziologică necesară în cadrul vindecării tisulare, inflamația cronică locală se poate complica atât septic cât și biomecanic (deteriorarea montajului).

În al doilea rând, biomaterialele trebuie să fie biomecanic competente, astfel încât să reziste forțelor de încărcare axiale (proteze de șold și genunchi), dar în același timp componentele să fie mobile, cu frecare minimă între suprafețele articulare. După cum vom afla din parcurgerea prezentei lucrări, frecarea poate produce particule de uzură (cel mai frecvent de polietilenă sau reziduuri metalice) ce pot atât cauza inflamație locală cronică cât și afecta mobilitatea articulară ulterioară.

Un alt lucru important de luat în seama, este acela că materialele din suprafața biomaterialelor trebuie să fie biologic stabile, să nu elibereze compuși chimici ce pot provoca citotoxicitate.

Cu toate că cercetările continuă în domeniul biomaterialelor, încă nu a fost descoperit acel biomaterial, care odată implantat să fie absolut inert în mediul biologic. Având în vedere că unele biomateriale au fost chiar indicate ca fiind carcinogene, se recomandă prudență în alegerea biomaterialului ce va fi implantat, varietatea lor fiind destul de mare la momentul actual.

Interacțiunile și reacția tisulară la implant, reprezintă un domeniu vast prin multitudinea de mecanisme de interacțiune între mediul biologic și implant, ceea ce îl transformă într-o provocare în ceea ce privește cercetarea reacției tisulare. Există numeroase studii internaționale priviind tehnicile chirurgicale de montare a diferitelor tipuri de implanturi, însă există un număr infinit mai mic de studii ce cercetează reacția tisulară la implantul biologic ortopedic.

În practica mea curentă ca medic specialist Ortopedie - Traumatologie la Spitalul Clinic de Urgență București, am întâlnit numeroase cazuri de pacienți victime ale unor traumatisme și care au necesitat intervenții chirurgicale și osteosinteze. Cu toate că evoluția locală a fost de cele mai multe ori favorabilă, la unii pacienți la care s-a practicat și extragerea materialului de osteosinteză s-au descoperit modificări locale tip reacție tisulară. Prelevând probe de țesut și analizându-le anatomopatologic, am descoperit variate modificări locale tip inflamator, ceea ce sugerează faptul că, plasând biomaterialele în mediu biologic, acestea interacționează cu mediul înconjurător, provocând variate reacții chimice locale, ce se pot traduce în creșterea incidenței complicațiilor locale și creșterea acuzelor subiective ale pacientului conducând uneori până la deteriorarea septică a montajului.

Astfel s-a născut ideea elaborării prezentei lucrări intitulată "**Aspecte anatomopatologice ale reacției tisulare la implant în chirurgia ortopedică**". Aș dori să-i mulțumesc dnei. Prof. Univ. Dr. Maria Ardeleanu pentru ajutorul și susținerea acordată în elaborarea prezentei lucrări de cercetare.

## CONTIBUȚIA PERSONALĂ

### **1. Motivația cercetării științifice**

Având în vedere faptul că deteriorarea implantului folosit în chirurgia ortopedică cu necesitatea extragerii sale, este una dintre cele mai importante complicații postoperatorii pentru chirurgul ortoped și reprezintă o cauză de invaliditate pentru pacient, considerăm necesară studierea cauzelor care produc deteriorarea implantelor ortopedice.

Cu toate că știm faptul că complicațiile septice reprezintă o cauză importantă de evoluție nefavorabilă necesitând adesea extragerea implantului, există și cazuri în care simptomatologia pacientului, precum apariția durerii invalidante, edem local fără adăugarea semnelor de inflamație acută, pierderea mobilității, imposibilitatea sprijinului pe membrul inferior la nivelul căruia se află materialul de osteosinteză (mai ales în cazul protezelor de șold și genunchi) poate să apară în lipsa infecției locale. Astfel, considerăm că există și alte cauze ce pot conduce la deteriorarea prematură a implantelor, necesitatea identificării lor fiind crucială pentru îmbunătățirea rezultatelor funcționale la acești pacienți.

În prezenta lucrare am încercat să studiem factorii care pot influența evoluția către complicații și acei factori ce țin de pacient sau de implantul folosit, care pot crește riscul apariției complicațiilor locale, compromițând astfel evoluția locală.

Implantele folosite pentru tratamentul fracturilor cât și pentru confecționarea protezelor au fost în prealabil studiate și testate astfel încât să minimizeze riscul respingerii de către organism. Cu toate acestea, biomaterialele nu sunt inerte odată ce au fost plasate în mediul biologic, acestea interacționând în mod constant atât cu fluidele biologice (sânge, plasmă, limfă) cât și cu țesuturile înconjurătoare, producând reacții tisulare de diferite intensități prin diverse mecanisme celulare, așa cum a fost descris în partea generală a prezentei lucrări.

Dacă aceste reacții sunt de intensitate mică, nu produc simptomatologie clinică, și în evoluție se constată vindecarea fracturii. În aceste cazuri, ablația implantului nu constituie o

condiție obligatorie, intervenția chirurgicală de extragere rămânând la latitudinea pacientului și a medicului ortoped.

Pe de altă parte, dacă pe parcursul evoluției se constată durere locală persistentă și invalidantă fără ca sepsisul să fie prezent și edem local fără adăugarea semnelor de inflamație acută, aceste semne arată o interacțiune brutală între materialul folosit pentru osteosinteză sau protezare și mediul biologic, necesitând adesea ablația prematură a implantului, pacientul necesitând și alte intervenții chirurgicale ulterioare. În astfel de situații, ablația materialului este de o importanță majoră, fiind practic cheia tratamentului, deoarece păstrarea sa în continuare, nu va face decât să faciliteze persistența inflamației locale și să producă creșterea intensității reacției tisulare, având consecințe directe asupra resorbției osoase, ce va fi exagerată în astfel de situații.

O altă cauză importantă de extragere a materialului o reprezintă complicația septică locală, deteriorarea implantului sau necroza avasculară.

În absența condițiilor locale descrise anterior, nu există protocoale clinice care să conducă tratamentul și să indice momentul oportun al extragerii, nefiind un consens internațional în acest sens.

Riscuri ce țin de pacient precum vârsta, patologia existentă ce a necesitat montarea unui biomaterial, patologii asociate, locul anatomic de montare a implantului, istoricul alergic sau de dermatită, prezența altor tipuri de implanturi sau a implanturilor confecționate din materiale diferite, trebuie luate în considerare.

De asemenea trebuie luate în calcul și elementele ce țin de implant în sine, precum tipul de implant (placă, tijă, proteză articulară), materialul din care este confecționat, fiind știut faptul că nichelul produce o rată mai mare de alergii metalice decât alte componente, așa cum se întâmplă și în cazul cobaltului sau cromului [128], precum și implantele modulare ce sunt confecționate din mai multe tipuri de materiale și tot avea diferite tipuri de interfețe (de exemplu în cazul protezelor modulare de șold unde pot fi interfețe metal - polietilenă, metal - polietilenă cross-link, ceramică - polietilenă cross-link, ceramică - ceramică, zirconiu - polietilenă cross-link, etc), precum și folosirea cimentului ca modalitate de fixare a implantului la țesutul osos.

Având în vedere cele menționate mai sus, constatăm existența mai multor factori ce pot influența evoluția către astfel de complicații locale, în prezenta lucrare dorindu-ne să identificăm factorii favorizați, care odată identificați și eliminați, să putem scădea incidența complicațiilor de acest tip.

## **2. Obiectivele studiului**

Pe baza aspectelor descrise în partea generală am formulat ipotezele de lucru prin analiza literaturii de specialitate din domeniu:

- În prezent, nu există un consens internațional pentru cuantificarea reacției tisulare locale la prezența unui biomaterial folosit în chirurgia ortopedică;
- De asemenea, nu există consens în privința necesității extragerii materialului de osteosinteză ce a produs o reacție tisulară anormală; este știut faptul că nici un biomaterial nu este pe deplin inert din punct de vedere biologic odată ce a fost plasat în interiorul organismului, acesta interacționând în mod constant cu țesuturile înconjurătoare.
- Plecând de la premiza sugerată de literatura de specialitate, cum că persistența materialului crește intensitatea inflamației, produce o prelungire în timp a inflamației locale și poate avea efect negativ asupra țesutului osos local prin creșterea resorbției osoase cu apariția osteolizei, considerăm necesară ablația materialului. Cu toate acestea, în literatura de specialitate nu există recomandări ferme în ceea ce privește momentul oportun al extragerii (de exemplu, în cazul biomaterialelor folosite pentru osteosinteză, este oportun să așteptăm vindecarea fracturii sau realizăm ablația timpurie a implantului, ambele variante având avantaje și dezavantaje evidente);

- O altă problemă este modalitate de diagnosticare a reacției tisulare locale și de stabilire a momentului optim de reintervenție chirurgicală pentru continuarea tratamentului local;

Astfel, obiectivele formulate pentru prezenta lucrare sunt:

- Identificarea factorilor cauzatori sau agravanți ai reacției tisulare exagerate, ce produce simptomatologie clinică;
- Împărțirea factorilor în factori ce țin de gazdă și factori ce țin de biomaterial, astfel încât să putem formula recomandări de tratament în funcție de fiecare pacient;
- Identificarea grupelor de pacienți aflate la risc pentru dezvoltarea complicațiilor locale având ca substrat interacțiunea anormală țesut - implant;
- Diferențierea tipului de inflamație și a celularității prezente în țesutul periimplant prin analiză histopatologică și corelarea evoluției clinice cu descoperirile anatomopatologice;
- Stabilirea de corelații între diferiți factori ce țin de pacient sau de implant și dezvoltarea complicațiilor locale (complicații septice, reacție de corp străin);
- Analiza histologică a țesutului periimplant recoltat la momentul ablației materialului de osteosinteză și cuantificarea prezenței reacției tisulare de corp străin și stabilirea fazei în care se află (inflamație acută, inflamație cronică, celule gigante de corp străin, țesut fibro-conjunctiv);

### **3. Criterii de includere și excludere din studiu**

#### **Criteriile de includere în prezentul studiu au fost:**

1. Pacienți peste vârsta de 18 ani, complianți, ce au respectat recomandările medicale, s-au prezentat la controalele regulate și care au semnat consimțământul informat de participare la studiu.

2. Pacienți la care s-a intervenit chirurgical și care au necesitat montarea unui implant ortopedic (proteze de șold și genunchi, indiferent de mecanismul cauzator, artroză vs. fractură, implante centromedulare, implante paracorticale)

3. Toți pacienții au fost supuși intervențiilor chirurgicale de extragere a materialului de osteosinteză, la care s-a realizat inspecția macroscopică a țesutului cu cunoscerea prezenței sau absenței reacției tisulare macroscopice de tip metaloză, și la care s-a recoltat țesut periimplant pentru examen histopatologic.

4. Toți pacienții la care s-a reintervenit chirurgical fie au avut indicație subiectivă de extragere a materialului (durere cu caracter meteosensibil, limitarea mobilității) fie au avut indicație obiectivă (edem local, deteriorarea montajului).

#### **Criteriile de excludere au fost reprezentate de:**

1. Pacienți sub 18 ani;

2. Pacienți necomplianți, ce nu au putut fi urmăriți în evoluție;

3. Pacienți la care s-a intervenit chirurgical fără implantarea materialelor ortopedice metalice (la care s-au practicat suturi sau reinserții fără a se folosi materiale ce au necesitat extragere).



4. Pacienți operați cu materiale ortopedice resorbabile cu evoluție bună, la care reintervenția chirurgicală și recoltarea de țesut periimplant nu se impunea.

#### **4. Material și metodă**

Prezenta lucrare a avut la bază realizarea unui studiu prospectiv de tip transversal, în care au fost incluși 68 de pacienți internați și tratați în clinica de Ortopedie - Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Lotul a fost realizat din pacienți ce au necesitat intervenții chirurgicale cu implantare de materiale ortopedice, la care s-a practicat și extragerea materialului și analiza anatomopatologică a țesutului din imediata vecinătate.

Astfel au fost incluși 68 de pacienți, perioada de includere fiind 01.11.2014 - 31.12.2021, analiza datelor continuând până la data de 31.03.2022. Am dori să motivăm faptul că numărul de pacienți incluși în studiu este mai mic decât numărul estimat, datorită pandemiei cu virusul SARS COV 2. Între martie 2020 și ianuarie 2022 au existat în repetate rânduri restricții ce au avut ca scop limitarea răspândirii virale, printre acestea numărându-se și limitarea internării pacienților cu intervenții chirurgicale electivă, ceea ce a dus la scăderea numărului pacienților eligibili pentru includerea în studiu.

Pacienții au fost analizați în ceea ce privește:

1. Date demografice: vârstă, sex.

2. Factori ce țin de pacient:

- Istoric de alergii sau dermatită;
- Prezența altor tipuri de implanturi;
- Comorbidități;
- Simptomatologie clinică: durere, prurit, impotență funcțională, imposibilitatea sprijinului;

- Semne obiective: edem local, reacții cutanate, prezența semnelor de inflamație acută, prezența de secreții patologice locale, redoare articulară, revărsat articular;
- Semne radiologice: deteriorarea / mobilizarea implantului, osteoliza, pseudartroză, calus osteitic;
- Probleme de vindecare a plăgii chirurgicale traduse prin dehiscenta plăgii chirurgicale, prezența granuloamelor de fir.
- Prezența sepsisului local;
- Analiza macroscopică intraoperatorie a țesutului înconjurător (prezența țesutului fibros, prezența semnelor locale de "metaloză")
- Analiza histopatologică a mostrelor de țesut, cu evaluarea celularității prezente și a gradului de inflamație;

### 3. Factori de țin de implant:

- Tipul de implant (tijă centromedulară, plăci paracorticale, broșe, hobanaj, șuruburi, proteze de șold, proteze de genunchi);
- Materialul din care este confecționat (aliaje de titan biologic, inox biologic, cobalt, crom sau asocieri de materiale așa cum se întâmplă în cazul protezelor modulare);
- Prezența de învelișuri la nivelul implantului (hidroxiapatită poroasă, titan poros);
- Intervalul de timp scurs de la momentul osteosintezei și până la extragere (< 3 luni, 3 - 6 luni, 6 - 12 luni, > 12 luni)

## **5. Metode de prelucrare statistică**

În cadrul prezentului studiu, pentru analiza statistică s-a utilizat programul informatic SPSS Statistics (Statistical Product and Service Solutions). Acest software este utilizat pentru analiză statistică atât în domeniul medical cât și în alte domenii la scară largă.

Eșantionul analizat a cuprins 68 de pacienți ce au fost tratați în cadrul Clinicii de Ortopedie – Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București.

A fost folosită analiza descriptivă în funcție de obiectivele propuse în actualul studiu. Pentru testul chi-pătrat, a fost evaluat  $p < 0.05$ . Astfel,  $p < 0.05$  a fost considerat semnificativ statistic,  $p < 0.01$  puternic semnificativ și  $p < 0.001$  foarte puternic semnificativ.

Pentru a putea testa corelațiile între diverși parametri, a fost folosită analiza variației (ANOVA) precum și testul Bonferroni

## 6. Rezultate obținute

### 6.1. Date demografice

Pentru analiza demografică a lotului de pacienți studiat, am creat 4 categorii de vârstă, astfel. Prima categorie a cuprins pacienții cu vârsta între 18 - 30 de ani în care au fost identificați 16 pacienți (23.52%), a doua categorie a fost formată din pacienți cu vârste între 31 - 50 de ani în care am introdus 28 de indivizi (41.17%), în a treia categorie am inclus 14 pacienți (20.58%) cu vârste cuprinse între 51 - 70 de ani, iar în a patra categorie am identificat 10 pacienți (14.70%) cu vârste mai mari de 70 de ani.

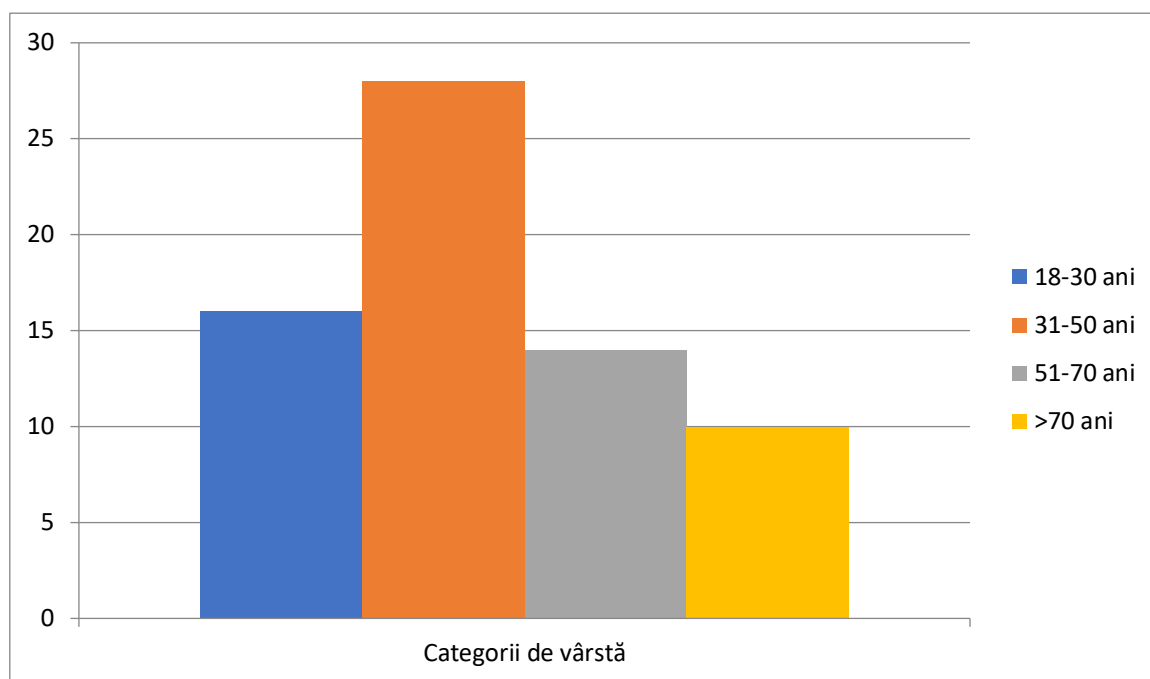


Fig. 5. Categorii de vârstă.

Se observă o rată de extragere a materialului de osteosinteză mai mare la populația tânără, aceasta scăzând progresiv odată cu înaintarea în vârstă.

În ceea ce privește genul pacienților, din cei 68 de pacienți înrolați în prezentul studiu, am identificat 43 de pacienți de sex masculin (63.23%) și 25 de pacienți de sex feminin (36.76%).

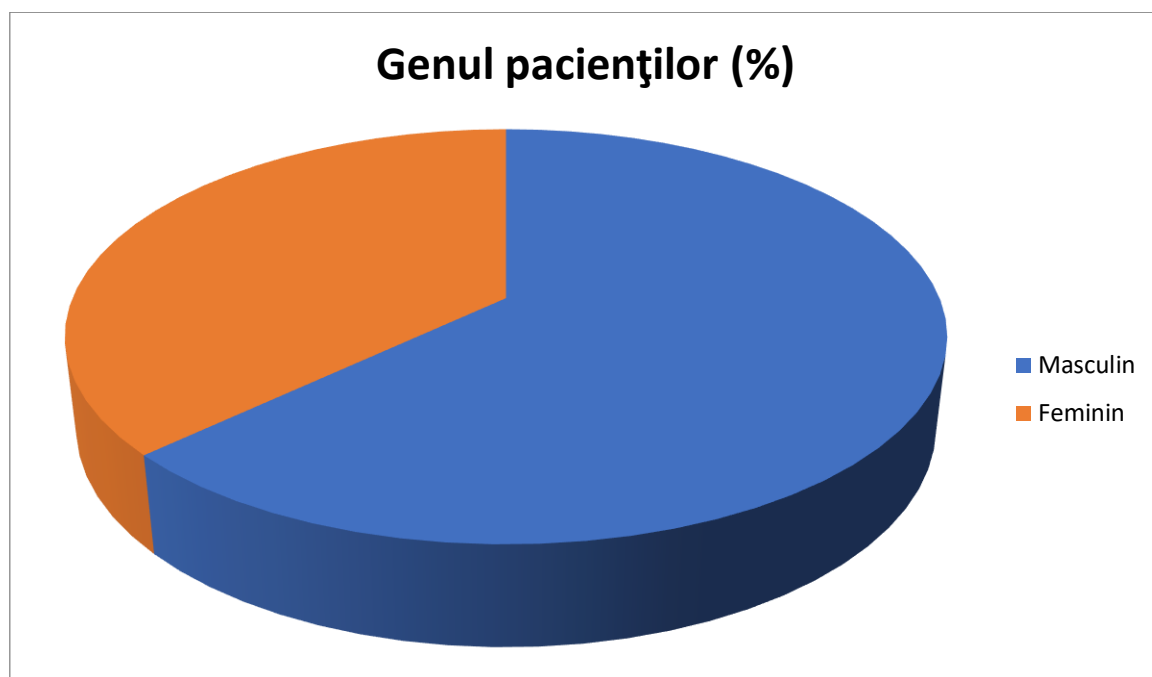


Fig. 5. Împărțirea pacienților în funcție de gen.

## 6.2. Factori ce țin de pacient

### 6.2.1. Istoricul personal de alergie sau dermatită.

În ceea ce privește istoricul personal de alergie sau dermatită de contact, am identificat 18 pacienți ce prezentau un astfel de istoric. Astfel, din cei 18 pacienți cu istoric alergic, 3 acuzaseră cel puțin un episod de dermatită de contact la produse metalice (curea, bijuterii), 5 pacienți aveau istoric de astm bronșic alergic, 3 pacienți aveau alergii de tip alimentară și 7 pacienți au relatat prezența alergiilor medicamentoase.

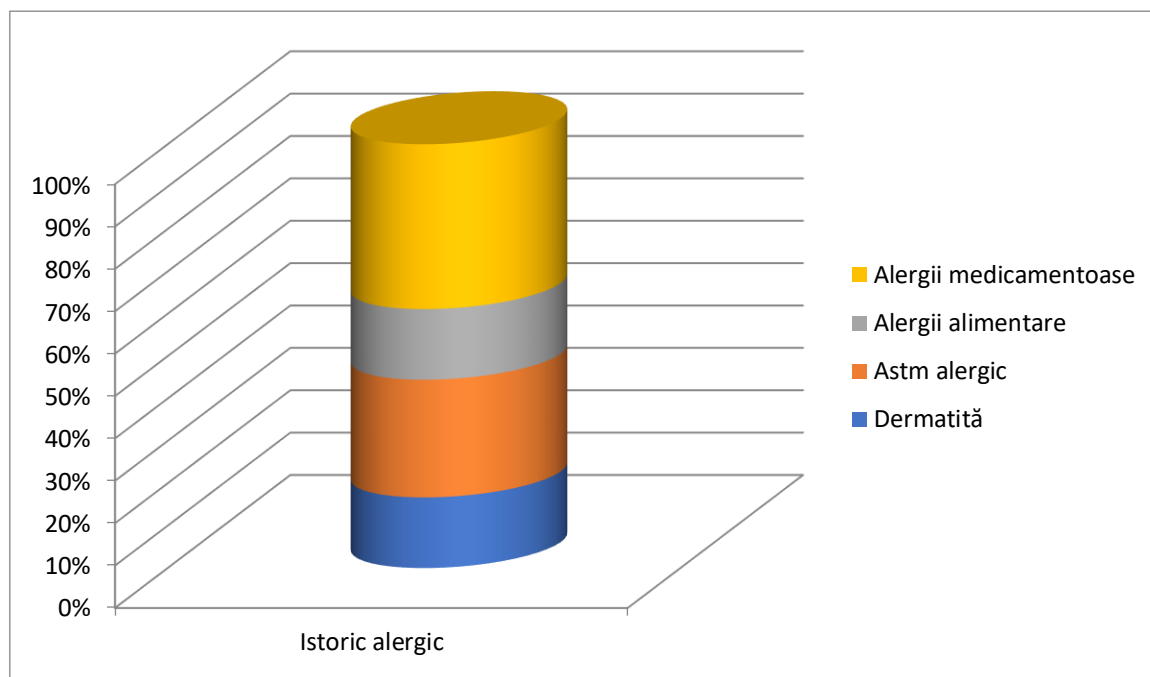


Fig. 6. Istoricul de alergie.

### 6.2.2. Prezența altor tipuri de biomateriale

Dintre cei 68 de pacienți înrolați în studiu, 26 prezentau și alte tipuri de biomateriale, astfel: 4 pacienți prezentau pacemaker cardiac, 15 pacienți aveau materiale de osteosinteză (4 pacienți prezentau tije centromedulare, 7 prezentau dispozitive paracorticale și 4 pacienți aveau proteze articulare) 7 pacienți prezentau stenturi (3 de tip cardiac și 4 pacienți prezentau stenturi arteriale periferice).

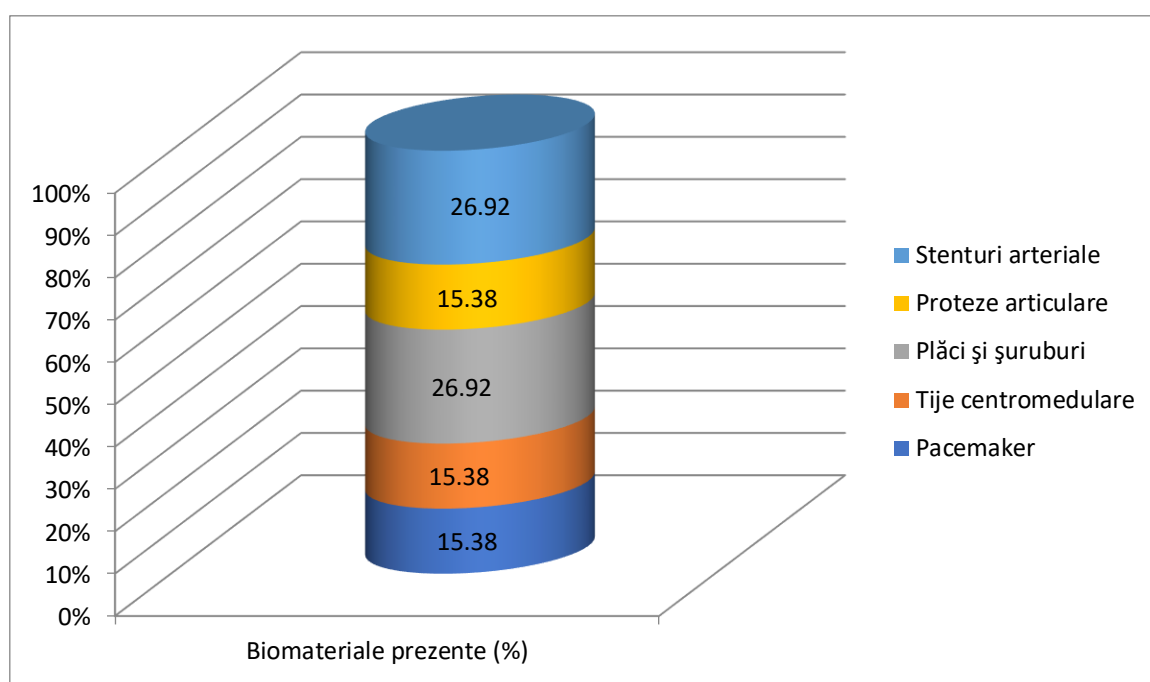


Fig. 7. Prezența altor tipuri de biomateriale

### 6.2.3. Comorbidități prezente

Din cei 68 de pacienți înrolați în studiu, 49 prezentau comorbidități asociate. Am împărțit comorbiditățile astfel. Tarele cardiologice, ce însumează hipertensiunea arterială, cardiopatie ischemică, istoric de angină, au fost identificate la 22 de pacienți (44.89%), diabetul zaharat a fost prezent la 11 pacienți (22.44%), tulburările neuro-cognitive au fost întâlnite la 9 pacienți (18.36%), iar istoricul de neoplazie a fost prezent la 7 pacienți (14.28%). 26 dintre acești pacienți au prezentat asocieri ale comorbidităților prezentate anterior.

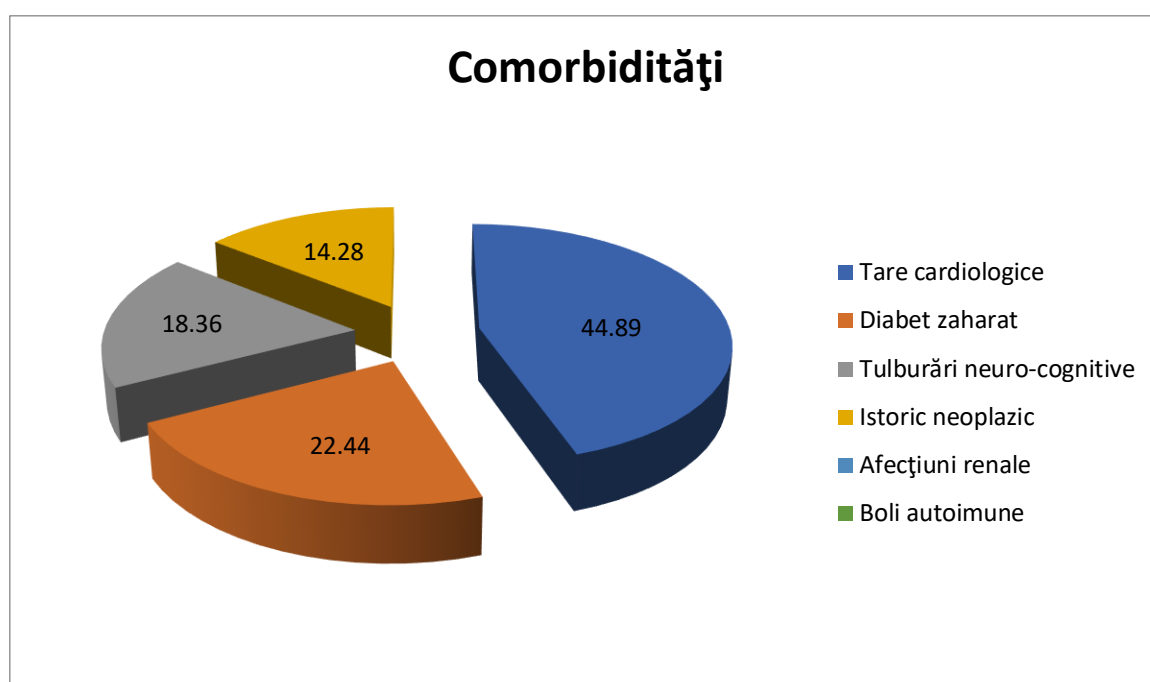


Fig. 8. Comorbidități asociate



#### 6.2.4. Simptomatologia clinică

În ceea ce privește simptomatologia clinică, la 48 din pacienții înrolați în prezentul studiu am întâlnit următoarele simptome: simptomatologia algică locală a fost cel mai frecvent întâlnit simptom, indiferent dacă aceasta a fost corelată cu nivelul de efort, spontană sau cu caracter meteosensibil. Durerea a fost întâlnită la 23 de pacienți (47.91%). Pruritul local, a fost întâlnită la 10 pacienți (20.83%), iar 6 pacienți au acuzat imposibilitatea sprijinului (12.5%), motivele cele mai frecvente fiind senzația de instabilitate sau simptomatologia algică intensă. Impotența funcțională a fost prezentă la 9 pacienți (18.75%).

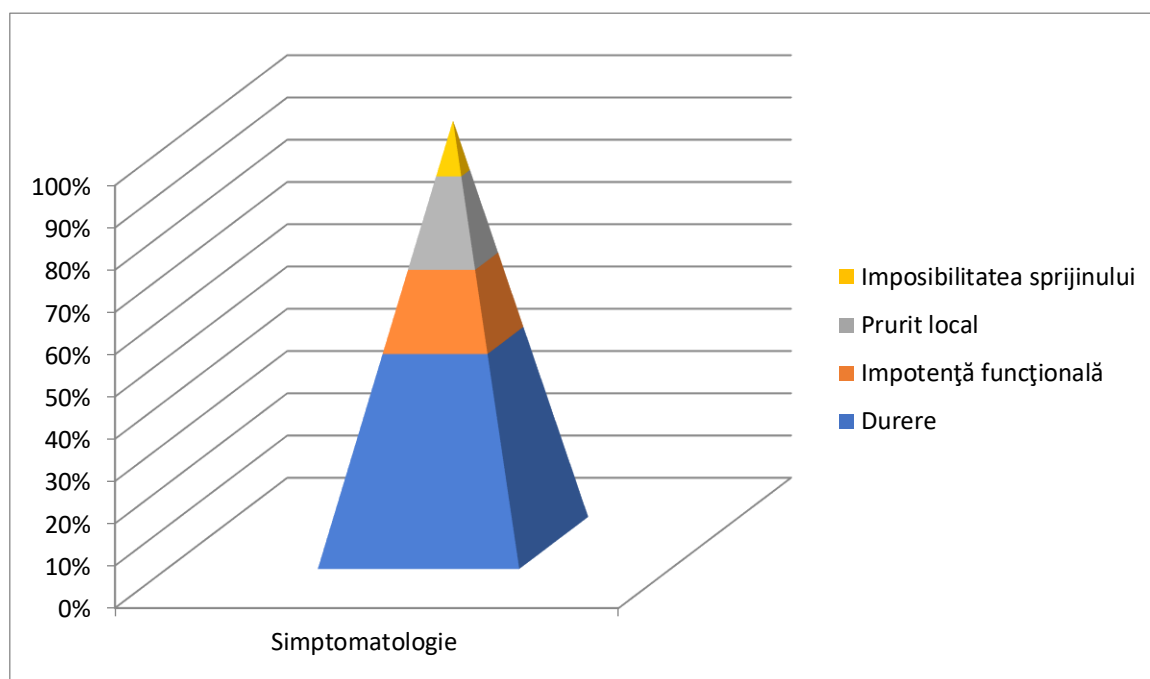


Fig. 9. Simptomatologie clinică

### 6.2.5. Examen obiectiv local.

În ceea ce privește semnele locale, în cadrul lotului de pacienți studiat, am identificat: edemul local, prezent la 26 de pacienți, reații cutanate, întâlnite la 8 pacienți, semnele de inflamație acută, prezente la 18 pacienți, prezența secrețiilor patologice locale, identificate la 12 pacienți, prezența revărsatului articular, identificat la 5 pacienți și redoarea articulară, prezentă la 10 pacienți.

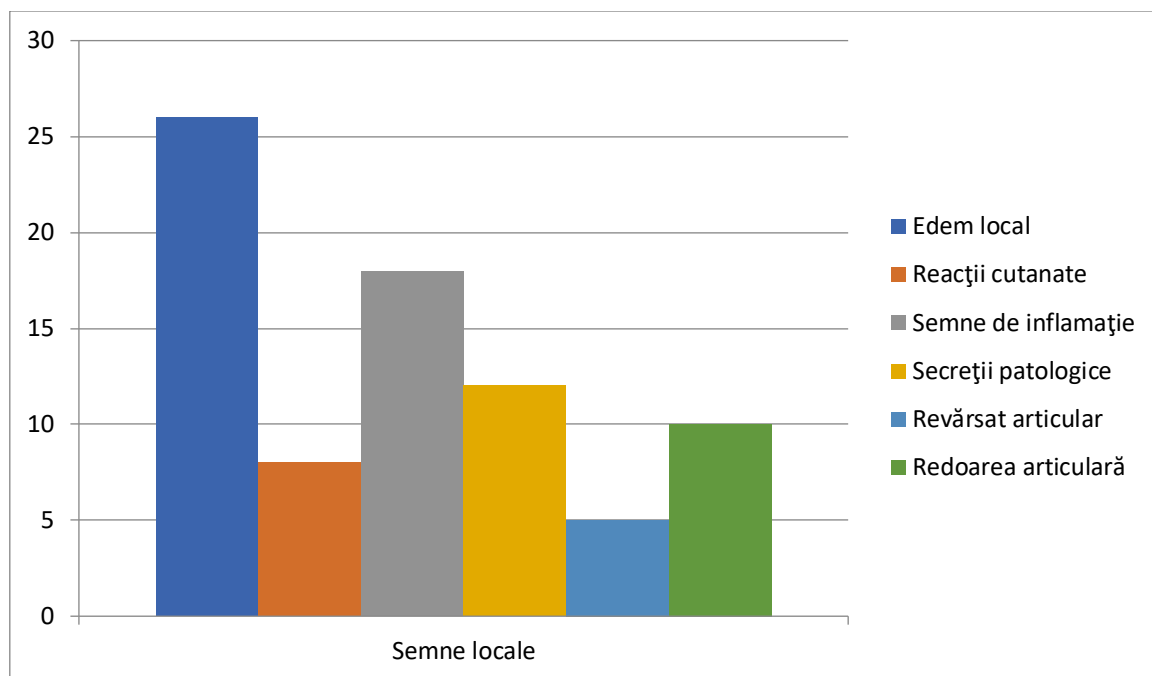


Fig. 10. Examen obiectiv local

### 6.2.6. Semne radiologice

În cadrul lotului de pacienți incluși în prezentul studiu, au fost observate următoarele semne radiologice: deteriorarea sau mobilizarea implantului, întâlnită la 14 pacienți, prezența osteolizei, prezentă la 9 pacienți, pseudartroza prezentă la 12 pacienți, calusul osteitic întâlnit la 4 pacienți.

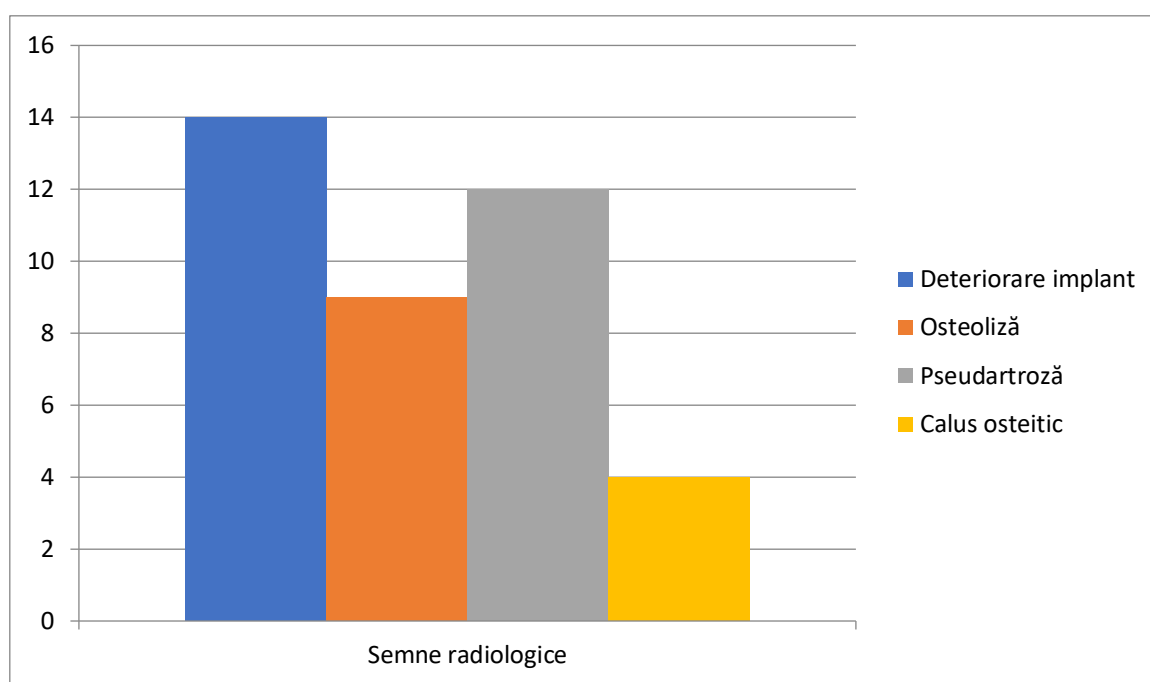


Fig. 11. Semne radiologice

### 6.2.7. Probleme de vindecare a plăgii chirurgicale

Problemele de vindecare a plăgilor chirurgicale au fost întâlnite la 13 pacienți (19.11%). Dintre aceștia, la 7 pacienți am întâlnit dehiscenta plăgii chirurgicale (10.29%), iar la 6 pacienți am întâlnit prezența granuloamelor de fir (8.82%).

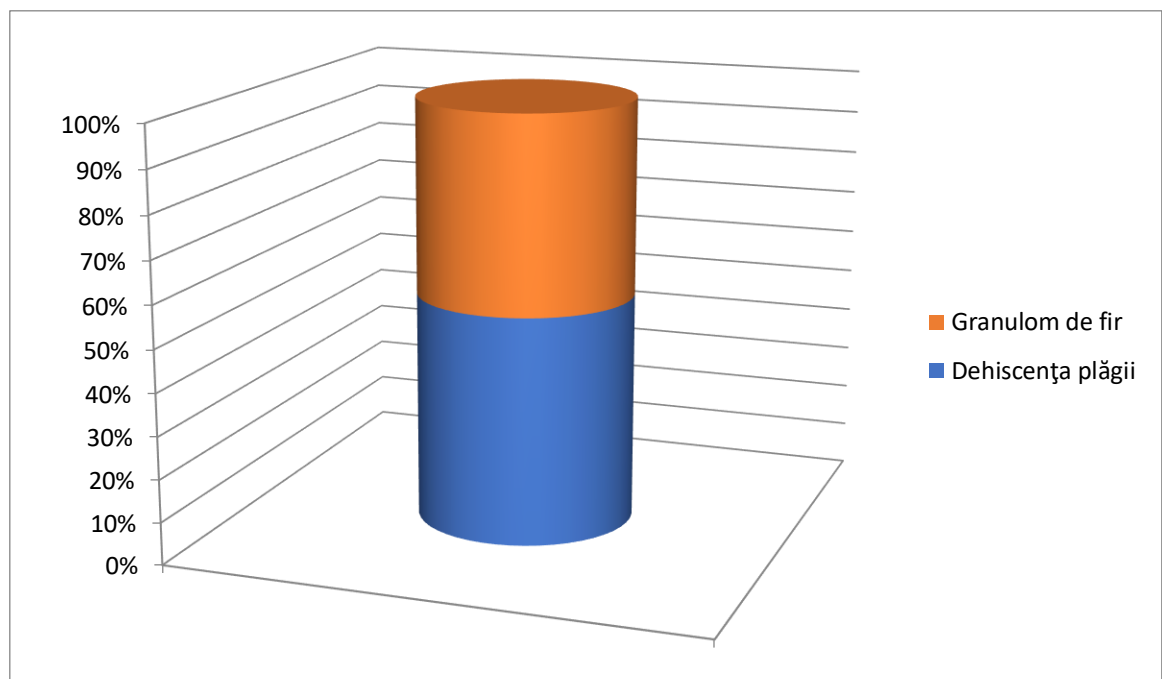


Fig. 12. Probleme de vindecare a plăgii

### 6.2.8. Prezența sepsisului local

Sepsisul local a fost identificat la 11 pacienți. Aceștia au primit confirmarea diagnosticului de sepsis local prin pozitivarea secrețiilor recoltate cu ajutorul “swab-urilor” sau prin analiza fragmentelor tisulare la examenul bacteriologic și izolarea germeului cauzator.

Cel mai frecvent germene izolat a fost *Staphiloccocus aureus*, urmat de *Staphiloccocus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*.

Astfel, au fost identificați 5 pacienți ce au avut complicații septice cauzate de *Staphiloccocus aureus* (45.45%), 3 pacienți ce au avut complicații septice cauzate de *Staphiloccocus epidermidis* (27.27%), 2 pacienți la care s-a identificat *Pseudomonas aeruginosa* (18.18%) ca germene cauzator a complicației septice și 1 pacient cu *Klebsiella pneumoniae* (9.09%).

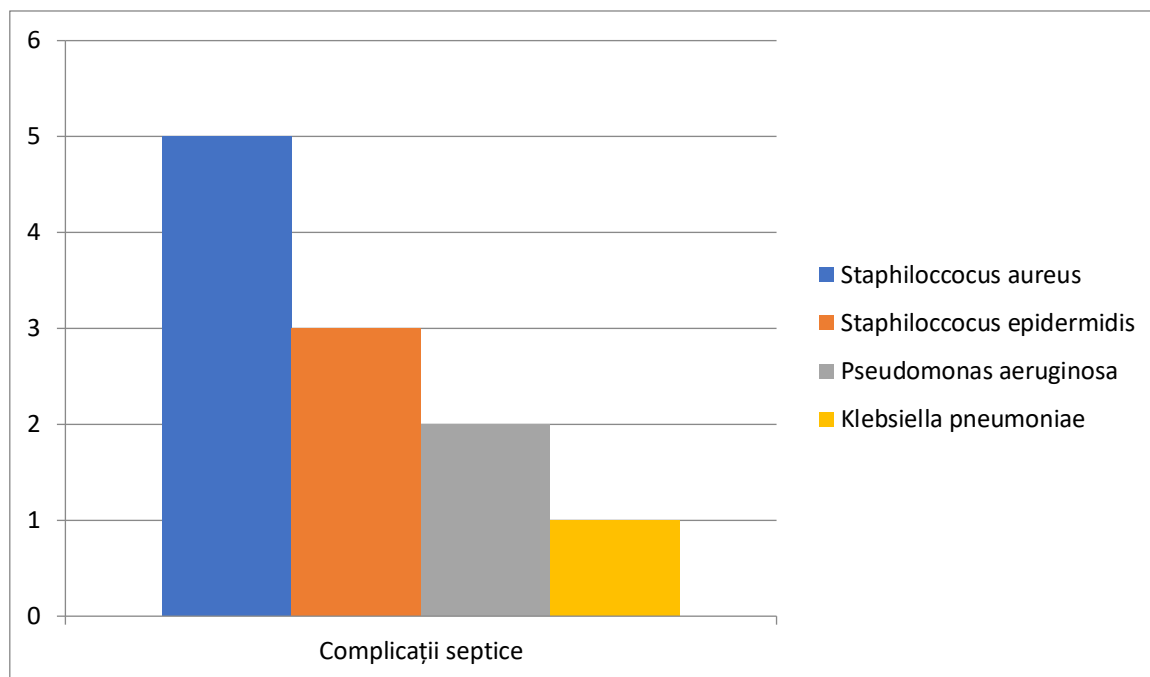


Fig. 13. Prezența sepsisului local

**6.2.9. Analiza macroscopică intraoperatorie a țesutului înconjurător** (prezența țesutului fibros peri implant, prezența semnelor locale macroscopice de "metaloză", prezența granuloamelor de fir).

Din totalul celor 68 de pacienți ce au fost supuși intervențiilor chirurgicale de extragere a materialelor de osteosinteză, prezența țesutului fibros peri implant a fost descoperit la 46 dintre aceștia (67.64%). 28 de pacienți au avut la analiza macroscopică semne locale de metaloză (41.17%), iar granuloame de fir au fost descoperite la 6 pacienți (8.82%), în toate dintre aceste cazuri fiind vorba despre fire de sutură neresorbabile de la nivelul fasciilor musculare.

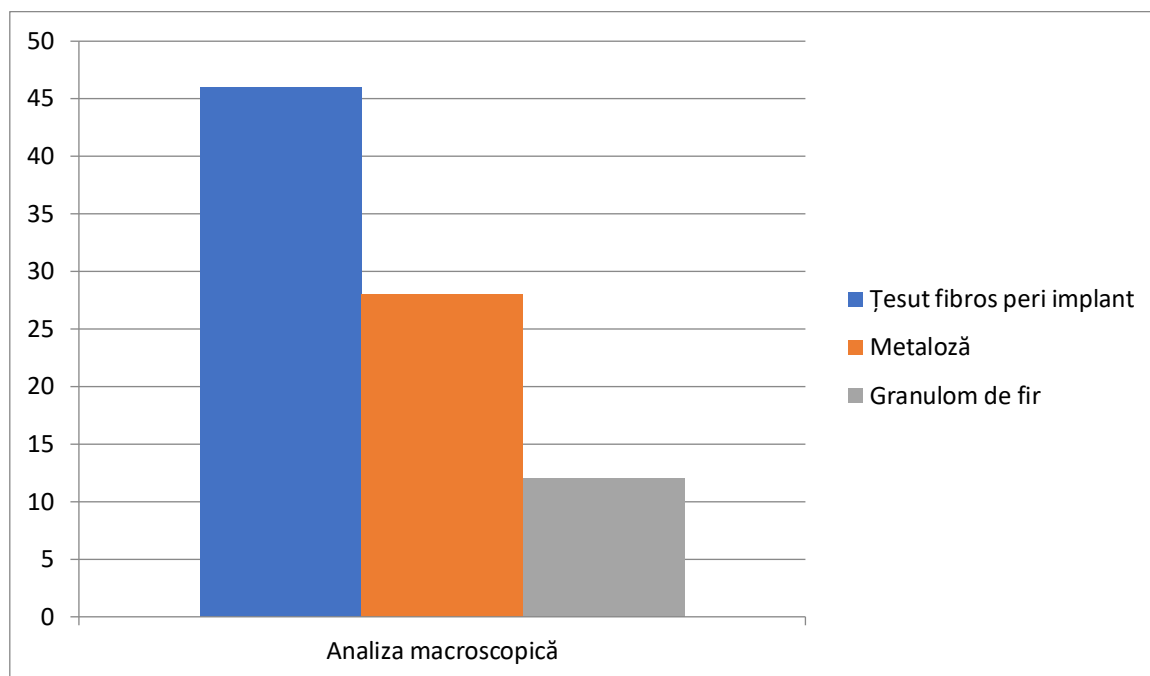


Fig.14. Analiza macroscopică a țesuturilor

**6.2.10. Analiza histopatologică a mostrelor de țesut, cu evaluarea celularității prezente și a gradului de inflamație.**

**Tipurile de reacție tisulară identificată a constant în:**

1. Inflamație acută prelungită / complicație septică
2. Inflamație cronică
3. Reacție de corp străin (macrofage, celule gigante de corp străin).
4. Țesut fibrotic

**Inflamația acută prelungită**, descrisă anatomopatologic prin prezența celularității specifice, alcătuită în principal din neutrofile, bazofile și eozinofile, monocite și macrofage, a fost identificată la 14 pacienți (20.58%).

**Inflamația cronică**, descrisă anatomopatologic prin prezența de celule specifice, precum limfocite, macrofage și plasmocite a fost identificată la 21 de pacienți la care s-a practicat extragerea materialului de osteosinteză (30.88%).

**Celulele multinucleate gigante de corp străin** au fost identificate la aproximativ o treime din probele de țesut analizate (24 de pacienți respectiv 35.29%).

În ceea ce privește segmentul la nivelul căruia au fost identificate, am identificat 4 cazuri de fracturi de gambă operate (17%), 4 cazuri de fracturi de humerus distal operat (17%), 4 cazuri de proteze totale de genunchi (17%), 2 cazuri de platou tibial operat (8%), 8 cazuri de fracturi de gleznă operate (33%) și 2 cazuri de fracturi de pilon tibial operate (8%).

**Țesutul fibrotic** peri implant a fost identificat prin analiză anatomopatologică la 46 dintre pacienți (67.64%).

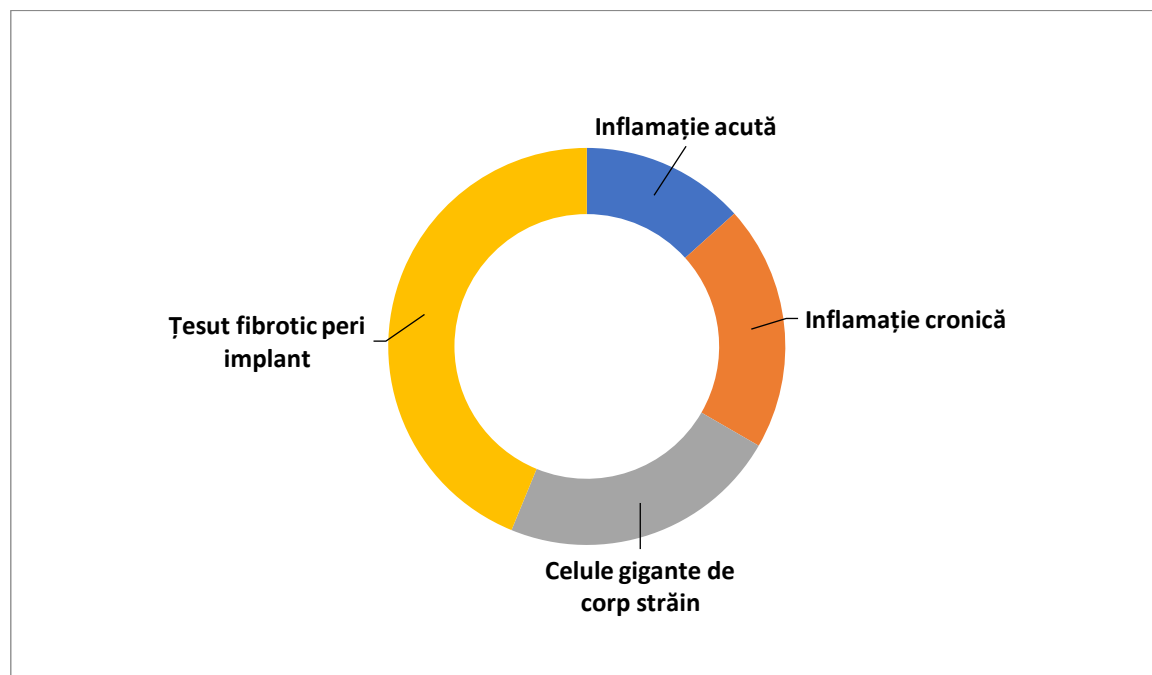


Fig. 15. Tipul de reacție tisulară identificată



### Celule gigante de corp străin (%)

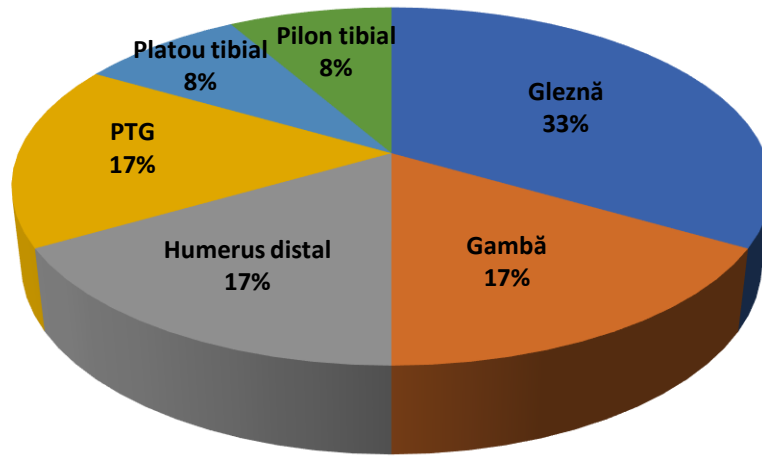


Fig. 16. Celule multinucleate gigante de corp străin

### Celule de corp străin vs. tipul de implant (%)

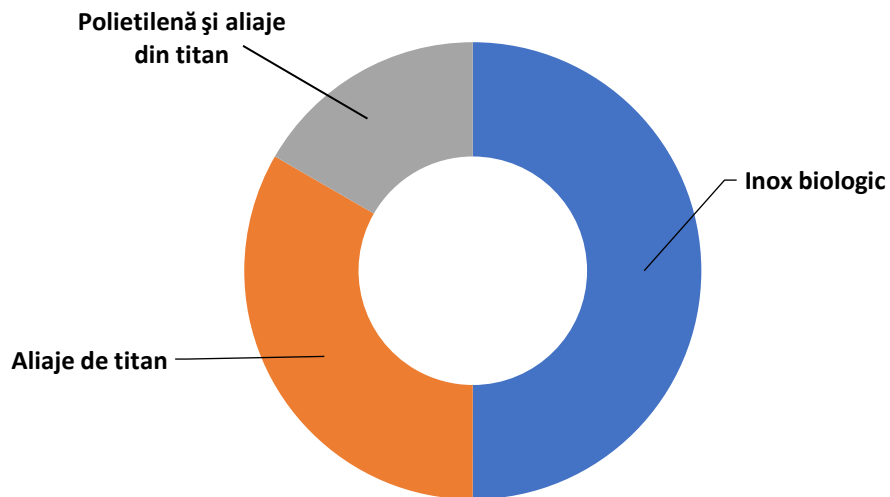


Fig. 17. Celule de corp străin vs. tipul de implant

### 6.3. Factori ce țin de implant

#### 6.3.1 Tipul de implant ce a fost extras

Din totalul celor 68 de pacienți la care s-a practicat extragerea biomaterialului, au fost identificate următoarele materiale: la 5 pacienți s-a practicat ablația protezei de genunchi, la 8 pacienți ablația protezei de șold, la 21 de pacienți s-au extras tije centromedulare și la 34 de pacienți plăci paracorticale.

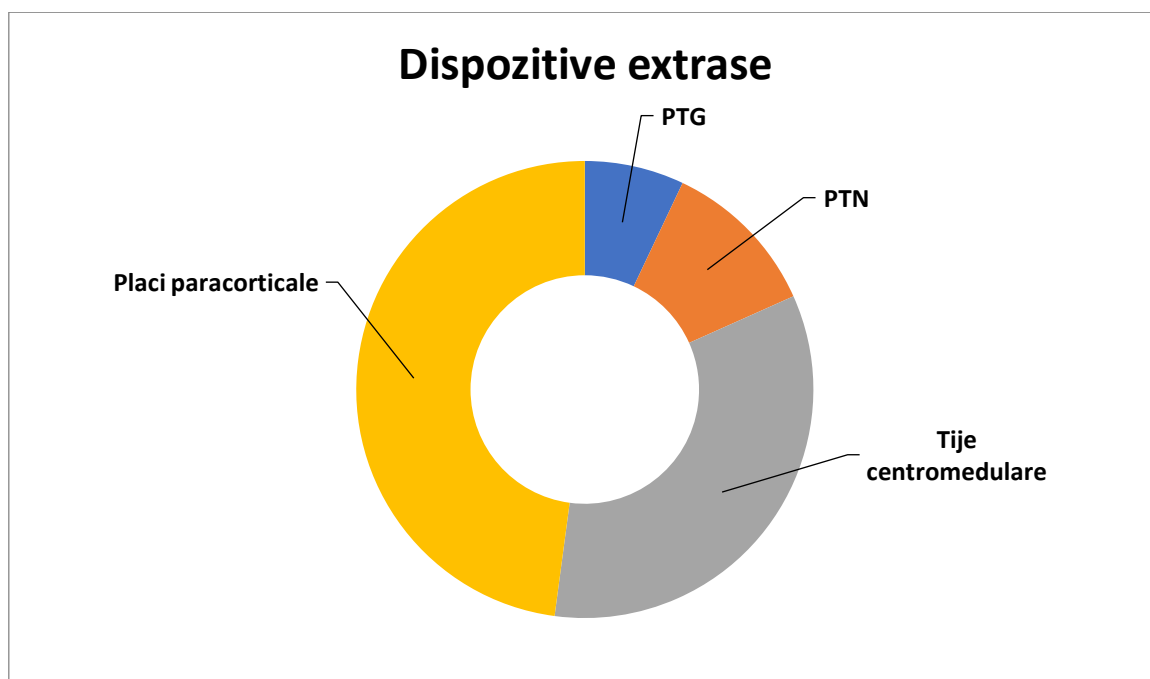


Fig. 18. Tipuri de dispozitive extrase

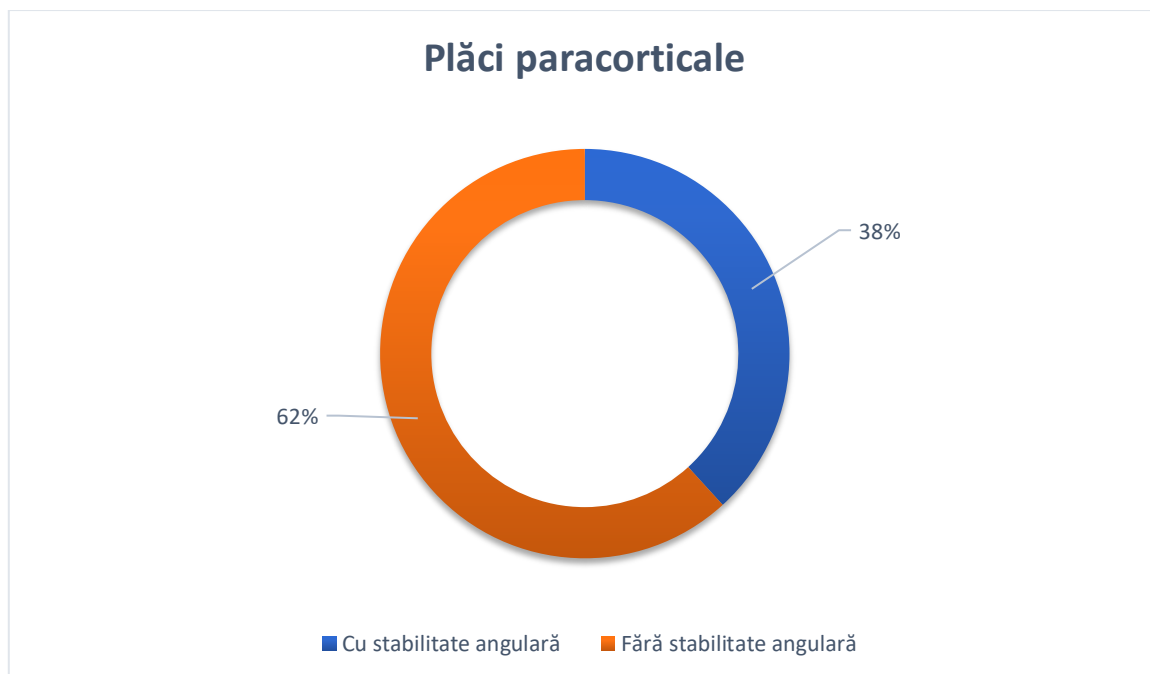


Fig. 19. Tipul de placă paracorticală ce a fost extras

Observăm că din totalitatea dispozitivelor de fixare tip placă paracorticală extrase, majoritatea erau plăci fără stabilitate angulară.

### 6.3.2. Biomaterialul din care este confecționat implantul.

În ceea ce privește biomaterialul din care dispozitivul de osteosinteză a fost confecționat, am împărțit biomaterialele în biomateriale confecționate din inox biologic, aliaje de titan biologic și asocieri de alte biomateriale, așa cum se întâmplă în cazul protezelor articulare (CoCr - polietilenă, CoCr – polietilenă cross-link, ceramică).

Astfel au fost identificate 13 biomateriale alcătuite din asocieri de materiale, 24 de biomateriale alcătuite din aliaje de titan și 31 de implante confecționate din inox biologic.

La o simplă analiză comparativă deja se observă faptul că cele mai frecvente materiale extrase au fost confecționate din inox biologic, însă diferența nu este semnificativă statistic față de aliajele din titan, având în vedere și populația relativ mică de pacienți studiați. Așadar nu putem afirma că implantele confecționate din inox sunt predispuse la a facilita dezvoltarea complicațiilor locale ce conduc la necesitatea extragerii, discutând doar pe aceste cifre.

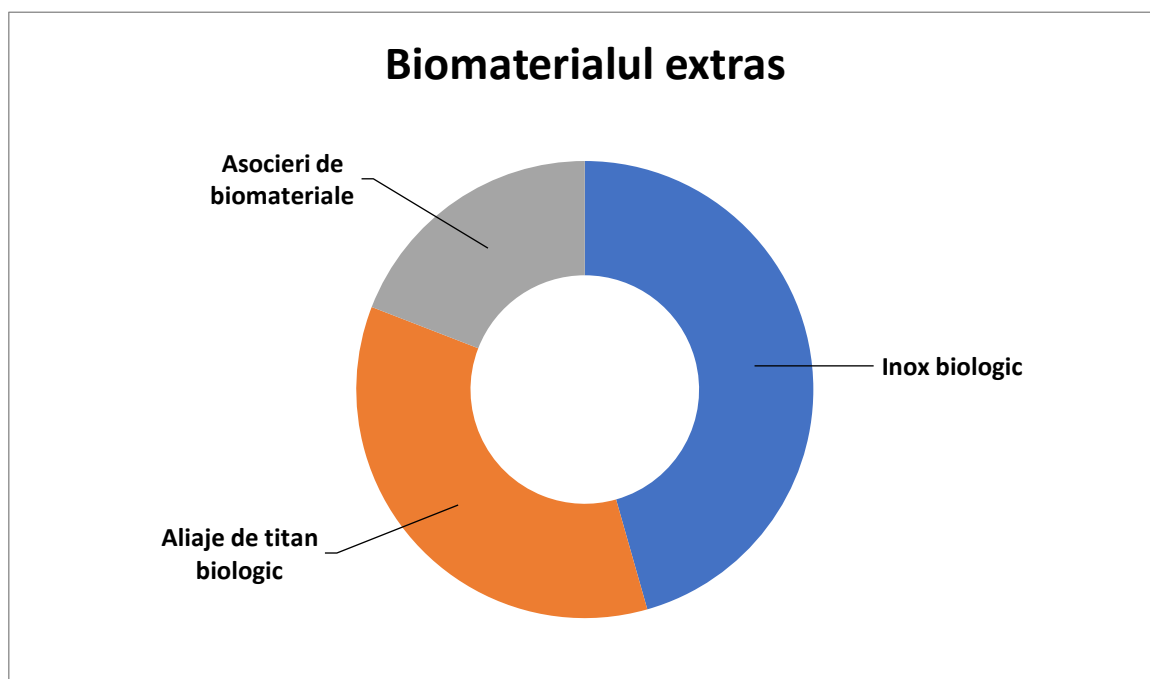


Fig. 20. Biomaterial constituent al dispozitivului

### 6.3.3. Prezența de învelișuri la nivelul implantului.

În acest caz ne vom referi strict la implantele tip proteză articulară. Astfel, din cele 13 proteze articulare extrase, 8 erau învelite cu hidroxiapatită și 5 cu titan poros.

Cu toate că, învelișurile dispozitivelor au fost introduse în practică tocmai pentru a crește biocompatibilitatea unui anumit biomaterial la interfața os – implant, așa cum o sugerează și datele din literatură, era greu de crezut că tocmai unul dintre aceste învelișuri poate crește rata complicațiilor locale, dar am considerat că merită investigat și acest lucru, în cadrul studiului nostru, cu toate că majoritatea implantelor extrase nu au fost proteze de tip articular.

Din nou, analizând aceste cifre, nu putem trage concluzii privind predispoziția unuia dintre învelișuri de a întreține o inflamație acută persistentă sau o inflamație cronică. Considerăm necesară analizarea unor loturi mai mari de pacienți pentru a putea trage concluzii pertinente din punct de vedere statistic asupra predispoziției unuia dintre învelișuri de a dezvolta complicații locale mai frecvent decât celălalt.

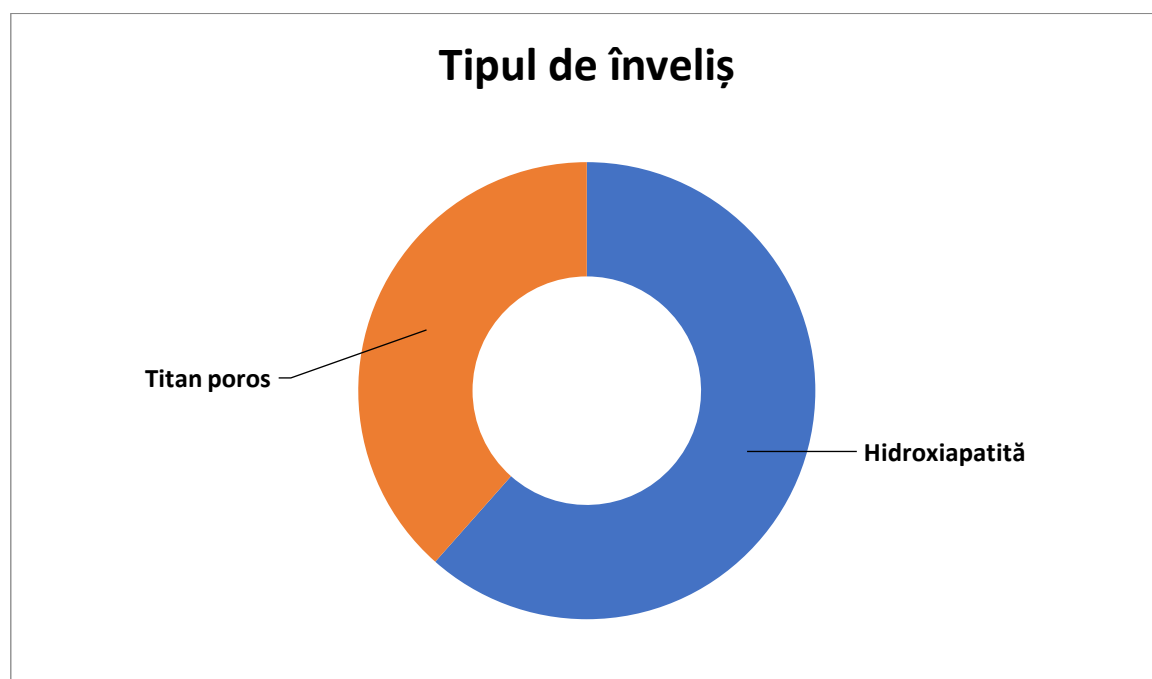


Fig. 21. Tipul de înveliș de la nivelul biomaterialului

#### 6.3.4. Intervalul de timp scurs de la momentul osteosintezei și până la extragerea materialului de osteosinteză.

În funcție de intervalul de timp scurs de la implantarea implantului și până la extragerea sa, am creat 4 grupe de pacienți. Cei la care s-a practicat extragerea implantului la mai puțin de 3 luni de la implantare, cei la care s-a practicat ablația materialului între 3 – 6 luni de la implantare, pacienții la care materialul de osteosinteză a fost extras la un interval de timp între 6 și 12 luni și pacienții la care extragerea biomaterialului s-a practica la mai mult de 12 luni.

Este important de menționat faptul că în serviciul nostru de ortopedie, nu efectuam extrageri de rutină ale materialelor de osteosinteză la un interval de timp mai mic de 12 luni. Astfel putem deduce că extragerile realizate la mai mult de 12 luni au fost reprezentate de acele extrageri de rutină, fie datorită dorinței pacienților fie datorită unei simptomatologii clinice minime. Extragerile realizate la mai puțin de 12 luni, au avut un motiv medical întemeiat, ce a fost descris în prima parte a studiului.

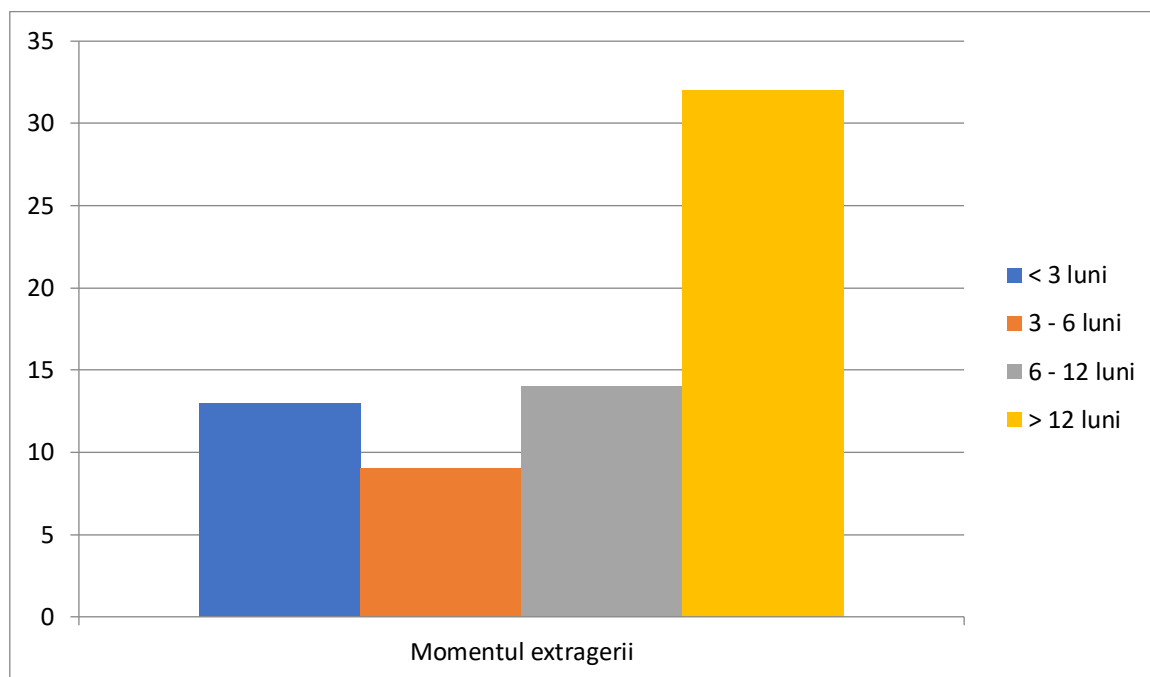


Fig. 22. Momentul extragerii materialului de osteosinteză

În prezentul studiu, am încercat să obținem prin prelucrarea statistică a datelor, corelații între diverși factori ce țin de pacient sau de implant, cu scopul de a încerca să identificăm factorii favorizanți care pot produce sau întreține inflamația locală și mai ales, factorii favorizanți ai modificărilor tisulare, care pot crește rata complicațiilor locale și implicit nevoia de extragere a materialului de osteosinteză.

Corelațiile verificate în cadrul studiului nostru, formulate și conform cu datele existente în literatura de specialitate, au fost:

1. „Semnele locale intraoperatorii macroscopice de impregnare metalică tisulară, numită generic “metaloză”, apar mai frecvent la pacienții operați cu implante confecționate din inox biologic prin comparație cu implantele confecționate din aliaje din titan” Această corelație a fost pozitivă în cadrul studiului realizat la o valoare **p=0.045**. În sprijinul acestei descoperiri vine și faptul că în cazul asocierii identificării celulelor gigante multinucleate de corp străin cu tipul de implant folosit, am aflat faptul că acestea au apărut mai frecvent în cazul implantelor din inox biologic, decât în cazul celor confecționate din aliaje de titan, diferența fiind semnificativă statistic (**p=0.032**). Diferența statistică între cele două descoperiri poate fi explicată prin faptul că evaluarea macroscopică a “metalozei” este totuși una subiectivă, realizată de medicul ortoped în timpul intervenției chirurgicale de extragere, pe când evaluarea anatomopatologică este reproductibilă și obiectivă, lamele realizate putând fi reevaluate.
2. “Inflamația locală a fost mai pronunțată în cazul implantelor din inox biologic decât în cazul celor confecționate din aliaje de titan”. În cadrul verificării acestei corelații în cadrul prezentului studiu am obținut un **p=0.043**. Inflamația locală evaluată anatomopatologic prin examen microscopic a dezvăluit mai frecvent celularitate inflamatorie de tip acut formată din prezența de neutrofile, bazofile, eozinofile, monocite. Corelație pozitivă a fost descoperită doar în cazul inflamației acute însă, inflamația cronică nu s-a corelat cu biomaterialul din care era confecționat implantul, obținându-se o valoare **p>0.05**. Această corelație vine în sprijinul studiului lui James Anderson [129], care a dovedit importanța proprietăților suprafeței biomaterialului

implant în a promova inflamația locală la nivelul interfeței biomaterial – țesut biologic precum și că secundar implantării și a contactului între biomaterial și sânge și formarea de matrice provizorie, inflamația acută și cronică sunt fazele care se succed în continuare. Extensia sau gradul acestui răspuns este controlat în mod direct de invazivitatea manevrelor chirurgicale din timpul implantării, de tipul de țesut unde biomaterialul este implantat, și de tipul de biomaterial implantat. Faza inflamatorie acută este caracterizată de prezența neutrofilelor, degranularea mastocitară cu eliberare de histamină și adsorbția fibrinogenului joacă un rol important în medierea inflamației acute secundare implantării unui biomaterial. Aceste modificări se pare că sunt mai frecvente și mai persistente în cazul implantelor formate din inox biologic, prin comparație cu aliajele de titan. De asemenea, în cazul inflamației cronice, caracterizată mai ales prin prezența mononuclearelor precum monocite și limfocite, s-a observat că este mai neuniformă din punct de vedere histologic. Durata acestei faze s-a dovedit a fi similară atât pentru implantele confecționate din inox biologic cât și pentru cele confecționate din aliaje de titan. Persistența inflamației cronice dincolo de 3 săptămâni poate crește riscul de complicații septice locale și de apariție a celulelor gigante de corp străin, ca tentativă de încarcerare a detritusurilor biomaterialelor. Din nou acest lucru s-a dovedit a fi mai prezent în cazul implantelor confecționate din inox biologic decât în cazul celor confecționate din aliaje de titan, așa cum a fost arătat anterior.

3. „Semnele macroscopice de impregnare metalică tip metaloză nu au fost la fel de frecvente în cazul plăcilor paracorticele cu stabilitate angulară prin comparație cu plăcile paracorticele clasice”. Această corelație a fost de asemenea verificată în cadrul studiului nostru, prin metodele de prelucrare statistică obținând o valoare **p=0,039**. Astfel, putem afirma faptul că există o corelație pozitivă între utilizarea plăcilor convenționale și apariția fenomenelor de metaloză. Acest lucru se poate explica fie prin faptul că plăcile cu stabilitate angulară sunt confecționate mai frecvent din aliaje din titan și mai puțin din inox biologic, pe când cele cu stabilitate angulară sunt confecționate cel mai frecvent din aliaje din titan. O altă explicație pertinentă ar fi faptul că plăcile convenționale ce folosesc șuruburi clasice corticale



ce se bazează și pe calitatea osoasă pentru a rămâne stabile pot avea un grad de mobilitate dacă sunt montate la nivelul unui os osteoporotic, pe când plăcile cu stabilitate angulară au o stabilitate mai bună indiferent de calitatea osoasă.

4. “Complicațiile septice locale au apărut mai frecvent la pacienții cu implante din inox biologic decât la cei cu implante confecționate din titan”. În cadrul prezentului studiu am verificat și ipoteza conform căreia implantele confecționate din inox biologic au o rată mai mare de infecții loco-regionale. La o valoare  $p > 0.05$  corelația nu a fost susținută statistic în prezentul studiu. Așa cum am aflat anterior, între implantele confecționate din inox biologic și cele confecționate din titan, în ceea ce privește inflamația locală, au fost descoperite diferențe doar în ceea ce privește inflamația acută. Dacă pornim de la idea că aceste complicații septice locale sunt cauzate de o cronicizare a inflamației acute și o amplificare a fenomenelor imune locale, rezultatul este în concordanță cu descoperirile anterioare din acest studiu.
5. “Reacțiile cutanate locale la locul de inserție au apărut mai frecvent la pacienții ce asociau și istoric de alergii sau dermatită”. În cadrul studiului realizat am inclus 18 pacienți cu istoric personal de alergii sau dermatită (3 pacienți ce acuza cel puțin un episod de dermatită de contact la produse metalice, 5 pacienți cu istoric de astm bronșic alergic, 3 pacienți cu alergii alimentare și 7 pacienți cu diferite alergii declarative medicamentoase). În cazul acestei ipoteze, la o valoare  $p > 0.05$ , nu a existat susținere statistică. Acest lucru a fost probabil cauzat și de numărul mic de pacienți cu istoric de dermatită de contact. Considerăm că pentru a putea clarifica această ipoteză sunt necesare studii ulterioare pe loturi mai mari de pacienți.
6. “Extensivitatea reacției inflamatorii locale scade pe măsură ce durata de timp de la implantare crește”. În cadrul studiului efectuat am verificat din punct de vedere statistic dacă inflamația locală la nivelul locului de implantare al biomaterialului scade o dată cu creșterea intervalului de timp de la implantare. La analiza statistică a acestei corelații am descoperit  $p = 0.039$ , corelația fiind una semnificativă din punct de vedere statistic. Așadar, putem afirma faptul că, în cadrul lotului de pacienți ce au

fost studiați, extensivitatea reacției inflamatorii locale, cuantificate prin examen anatomopatologic, a scăzut pe măsură ce durata de timp de la implantare a biomaterialului a crescut. Acest lucru este valabil atât pentru implantele confecționate din inox biologic cât și pentru cele confecționate din aliaje de titan.

7. „Extensivitatea mare a intervențiilor chirurgicale a generat inflamație locală prelungită, cu creșterea riscului de infecție locală”. În cadrul prezentului studiu am încercat să aflăm dacă metoda de implantare, respectiv tehnica chirurgicală folosită poate să crească gradul de inflamație locală la locul la implantare și să mărească totodată și durata de timp de persistență a inflamației. În cadrul acestui studiu, această corelație a avut susținere statistică, cu **p=0,046**. Cu toate că este relativ dificil de cuantificat nivelul de inflamație, la pacienții ce au asociat fracturi dia-meta-epifizare și la care au fost folosite aborduri mai invazive, s-a observat o abundență de celule inflamatorii locale în momentul extragerii biomaterialului. Este dificil de spus dacă acea inflamație persistentă a fost cauzată de manevra chirurgicală în sine sau de către biomaterial. În aceste cazuri, ca metodă de osteosinteză s-au folosit în principal plăcile cu stabilitate angulară, ce fiind confecționate din titan și având o mobilitate redusă odată ce au fost montate, în mod teoretic nu ar trebui să producă o inflamație locală extensivă. Așadar se pare că metoda de implantare folosită este foarte importantă, abordurile mai invazive crescând riscul de apariție a unui inflamații locale prelungite. Considerăm că studii mai țintite sunt necesare, realizate pe populații mai mari de pacienți, eventual pe același segment anatomic în care să comparăm metoda de implantare clasică cu cea minim invazivă, cu cuantificarea reacției tisulare locale la diverse intervale de timp.

## 7. Discuții

Reacția tisulară la implant rămâne un subiect de interes în patologia ortopedică, deoarece tratamentul principalelor afecțiuni ortopedice se bazează pe implantarea de biomateriale. Cu toate că acestea au trecut printr-o varietate de teste de biocompatibilitate și progresul tehnologic a îmbunătățit constant calitatea acestora, Anderson et al. [129] a arătat că, cu toate acestea, odată ce biomaterialul a fost implantat, din momentul în care intră în contact cu fluidele organismului uman, se produc o serie de reacții chimice ce se traduc prin instalarea unei reacții locale de tip inflamator. Acesta a arătat că reacțiile inflamatorii locale depind ca intensitate și durată de acțiune în timp și de materialul din care biomaterialul este confecționat. Așa cum am aflat și în cadrul studiului nostru, biomaterialele confecționate din inox biologic au fost mai predispuse în a genera inflamație locală persistentă tradusă atât prin prezența macroscopică a semnelor tisulare de impregnare metalică, cât și prin confirmarea prin diagnostic anatomopatologic a celularității de tip inflamator prezentă la nivelul țesutului periimplant.

Problema proprietăților metalurgice ale implantelor, ale riscului de coroziune și de eliberare de compuși chimici în circulație a fost studiată încă de acum mai bine de 30 de ani. În studiul său, Thomas et. al. [130] a recoltat țesut periimplant în momentul extragerii materialului de osteosinteză, ce a fost analizat din punct de vedere anatomopatologic. Astfel, s-au descoperit corelații semnificative între scorurile de reacție tisulară și scorurile de coroziune ale biomaterialelor, atât la persoanele simptomatice cât și la cele la care ablația materialelor s-a realizat prin criterii empirice. Scorurile de reacție tisulară și timpul petrecut de implant în situ au arătat de asemenea corelații semnificative, intensitatea reacției tisulare scăzând în timp. Scăderea reacției tisulare în timp, este un indicator al faptului că produșii de coroziune rezultați de la nivelul inoxului biologic sunt, în general, bine tolerați de către organism și că probabil în timp are loc o scădere a cantității de produși de coroziune eliberați după implantare.

În cadrul studiului nostru, cu toate că nu am putut analiza biomaterialele extrase din punct de vedere metalurgic pentru a putea cuantifica gradul de coroziune prezent, am descoperit faptul că semnele locale de impregnare metalică au fost mai evidente în cazul biomaterialelor confecționate din inox biologic, decât în cazul celor confecționate din titan. O explicație în acest caz, ar putea fi dată de faptul că inoxul biologic eliberează în circulație produși de coroziune ce

interacționează cu țesuturile din jurul implantului, fapt ce se traduce ulterior prin apariția celularității specifice de tip inflamator și a semnelor macroscopice de impregnare metalică.

O corelație pozitivă între implantele confecționate din inox biologic și apariția semnelor de impregnare metalică a fost descoperită și în cadrul studiului nostru, ce este în raport cu studiul lui Thomas et. al. [130].

Corelația a fost de asemenea semnificativă statistic și în cazul celularității prezente. Astfel, celulele gigante multinucleate de corp străin au fost mai prezente în cazul implantelor confecționate din inox biologic, așa cum era de așteptat.

Un alt studiu care susține legătura directă între coroziunea implantelor confecționate din inox biologic și reacția tisulară, este acela al lui French et. al. [131], care de asemenea a descoperit corelații semnificative între produșii de eliberare secundari coroziunii și reacția tisulară. Totodată, ca și studiul lui Thomas, French a descoperit de asemenea că intensitatea reacției tisulare scade odată cu trecerea timpului.

Haddad et. al. [128], în cadrul studiului său publicat în anul 2019, a evaluat prevalența alergiilor metalice într-un grup populațional și a realizat un review al importanței prezenței unor astfel de alergii. Astfel, a descoperit că, atât pacienții cu istoric personal de dermatită cât și cei fără istoric de dermatită, au prezentat reacție alergică la „patch testing” la diverși compuși metalici. Cel mai frecvent, au prezentat reacție alergică la nichel atât pacienții cu istoric de dermatită cât și cei fără un astfel de istoric, diferența fiind aceea că în cazul pacienților cu istoric de dermatită, reacția alergică a fost mult mai frecvent întâlnită (de aproape cinci ori mai frecventă). Metalele care au provocat cel mai frecvent reacții, au fost nichel, amalgam, paladium, cupru și cobalt. În cadrul studiului nostru, nu au existat numeroși pacienți cu istoric personal de dermatită (doar doi pacienți), așadar această corelație nu a putut fi verificată. Considerăm totuși necesară și verificarea acestei ipoteze pe loturi mai mari de pacienți, având în vedere faptul că anumiți pacienți pot dezvolta reacții alergice la implantele ortopedice, ce se manifestă prin reacții cutanate locale și generalizate, împreună cu deteriorarea implantelor.

Considerăm necesar, la pacienții ce au suferit intervenții chirurgicale de sferă ortopedică soldate cu montarea unui biomaterial, urmărirea stării tegumentelor, deoarece intoleranța la materialul de osteosinteză se va manifesta mai întâi la nivel cutanat. Astfel, acești pacienți pot dezvolta infecții cutanate de tipul celulitei, la care tratamentul standard poate da rezultate doar pe termen scurt, reacțiile cutanate reapărând aproape întotdeauna. Este important să reamintim faptul că persistența inflamației locale la locul de inserție al biomaterialului și mai ales, cronicizarea sa, poate conduce la complicații septice locale, care pe lângă efectele locale poate avea și răsunet sistemic, în cazul în care este nerecunoscută la timp. Infecții locale cutanate, pot de asemenea să fie de tip fungic, așa cum am evidențiat în cadrul unuia dintre cazurile clinice prezentate. La această categorie de pacienți recomandăm, pe lângă tratamentul antibiotic țintit sau antifungic și ablația materialului de osteosinteză. Astfel, este înlăturată cauza infecției, iar tratamentul va fi eficient cu scăderea marcată a șanselor de reapariție a infecțiilor.

## 8. Concluzii

1. Din totalul celor 68 de pacienți ce au fost supuși intervențiilor chirurgicale de extragere a materialelor de osteosinteză, 28 de pacienți au avut la analiza macroscopică semne locale de metaloză. Aceste este un semn ce întărește convingerea că materialul de osteosinteză, indiferent de metalul din care este confecționat, nu este inert. Odată ce este montat și intră în contact cu fluidele organismului (sânge, limfă) dezvoltă o reacție inflamatorie locală, de obicei limitată în timp.
2. Semnele locale intraoperatorii macroscopice de impregnare metalică tisulară, numită generic “metaloză”, au apărut mai frecvent la pacienții operați cu implante confecționate din inox biologic prin comparație cu implantele confecționate din aliaje din titan.
3. Celulele gigante multinucleate de corp străin au apărut mai frecvent în cazul implantelor din inox biologic, decât în cazul celor confecționate din aliaje de titan.
4. Inflamația locală evaluată anatomopatologic prin examen microscopic a dezvăluit mai frecvent celularitate inflamatorie de tip acut formată din prezența de neutrofile, bazofile, eozinofile, monocite în cazul implantelor confecționate din inox biologic, prin comparație cu cele confecționate din aliaje din titan.
5. Semnele macroscopice de impregnare metalică tip metaloză nu au fost la fel de frecvente în cazul plăcilor paracorticale cu stabilitate angulară prin comparație cu plăcile paracorticale clasice.
6. Complicațiile septice locale nu au apărut mai frecvent la pacienții cu implante din inox biologic decât la cei cu implante confecționate din aliaje de titan.

7. Extensivitatea reacției inflamatorii locale, cuantificate prin examen anatomopatologic, a scăzut pe măsură ce durata de timp de la implantare a biomaterialului a crescut. Acest lucru este valabil atât pentru implantele confecționate din inox biologic cât și pentru cele confecționate din aliaje de titan.

## **9. Originalitatea lucrării**

Considerăm că originalitatea prezentului studiu a constat în analiza țesuturilor înconjurătoare implantului, atât la pacienții simptomatici cât și la cei asimptomatici. Mai mult decât atât, analiza țesuturilor a constat atât din aspectul macroscopic intraoperator, cât și cel anatomopatologic, de analiză a celularității prezente local. Din analiza literaturii de specialitate, nu am descoperit numeroase studii care să fi practicat acest protocol la pacienții asimptomatici, iar studiile identificate aveau deja o vechime considerabilă de aproximativ 20 de ani. Considerăm necesară realizarea de studii similare, deoarece în cadrul prezentului studiu am aflat că și la unii pacienți asimptomatici există o reacție inflamatorie locală.

## **10. Contribuții inovative ale lucrării**

Prezentul studiu, prin analiza țesutului periimplant și evaluarea extensivității inflamației locale generate de biomateriale, aduce o noutate în domeniul Ortopediei – Traumatologiei. Ca specialiști ortopezi, întotdeauna căutăm cea mai bună soluție tehnică de tratament a leziunilor ortopedice, fără ca neapărat să ne gândim la consecințele locale ce decurg ulterior montării biomaterialului. Acest studiu, ne dorim să ne facă să înțelegem faptul că niciun biomaterial, odată ce a fost introdus în organism, nu este inert din punct de vedere biologic. Astfel, pentru a evita situațiile neplăcute și complicațiile locale ce influențează negativ evoluția pacienților noștri, trebuie să fim conștienți că biomaterialul interacționează constant cu țesuturile înconjurătoare.

## **11. Limitele cercetării**

Considerăm că principala limitare a prezentului studiu este reprezentată de numărul relativ mic de pacienți. Inițial, am estimat că vom avea o populație de studiat de aproximativ 100 de pacienți, însă pandemia cu SARS COV 2 din păcate ne-a modificat aceste cifre. Pe perioada pandemiei, în cadrul Spitalului Clinic de Urgență au fost sistate intervențiile chirurgicale electivă, prin urmare și intervențiile chirurgicale de extragere a materialelor de osteosinteză. Acest eveniment a condus la scăderea numărului de pacienți eligibili pentru introducerea în studiu.

De asemenea, în cadrul grupului studiat, nu am identificat numeroși pacienți cu istoric de alergie. Astfel, nu am reușit să găsim corelații între istoricul personal de alergie și intoleranța la materialul de osteosinteză.

## **12. Direcții viitoare de studiu**

Ca direcții viitoare de studiu, ne dorim introducerea “patch test-ului” pentru pacienții cu istoric de alergie, ca metodă de evaluare a alergiei la metale. De asemenea, ne dorim o populație mai numeroasă de pacienți incluși în studiu, pentru a putea verifica cu o acuratețe superioară a diverselor corelații, astfel identificând pacienții la risc pentru a dezvolta intoleranță la materialul de osteosinteză.

O altă direcție viitoare de studiu pe care o considerăm utilă, este includerea în studiu a pacienților cu infecții periprotetice. Astfel putem identifica acele combinații de metale ce pot predispuce la creșterea inflamației locale, în final având scopul de a diminua rata infecțiilor locale.