

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**ROLUL SONICĂRII ÎN DIAGNOSTICUL
ȘI TRATAMENTUL
INFECȚIILOR PERIPROTETICE DIN CHIRURGIA
ORTOPEDICĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF. DR. ADRIAN STREINU-CERCEL

Student-doctorand

DR. COLȚAN MIHAI VALERIU

ANUL 2024

CUPRINS

I.Partea Generală.....	4
Stadiul actual al cunoașterii	
Capitolul 1. Infecțiile periprotetice.....	4
1.1. Definiție.....	4
1.2. Epidemiologia infecțiilor periprotetice în ortopedie și traumatologie.....	4
1.3. Clasificarea infecțiilor asociate patologiei ortopedice.....	5
1.4. Etiologia infecțiilor asociate patologiei ortopedice.....	5
1.5. Profilaxia antibiotică: pre-, intra- și post-operator.....	6
1.6. Factori de risc pentru infecțiile periprotetice.....	6
1.7. Patogeneza infecțiilor periprotetice.....	7
1.8. Diagnosticul infecției periprotetice.....	8
1.9. Managementul terapeutic.....	9
Capitolul 2. Sonicare în diagnosticul infecțiilor periprotetice.....	10
2.1. Definiție.....	10
2.2. Utilizări actuale, sensibilitate.....	10
2.3. Definiția biofilmului și caracteristicile sale.....	10
2.4. Biofilmul în patogeneza infecțiilor periprotetice.....	11
2.5. Managementul infecțiilor asociate biofilmului.....	11
2.6. Mecanismele de rezistență la antibiotice ale biofilmului.....	12
2.7. Prevenția apariției biofilmului în infecțiile periprotetice.....	12
2.8 Testarea sindromică în infecțiile periprotetice.....	12
2.9 Utilizarea bacteriofagilor în tratamentul infecțiilor periprotetice.....	12
II. Partea Specială (Contribuții personale).....	14
Capitolul 3. Motivarea studiului și ipotezei de lucru.....	14
Capitolul 4. Obiectivele studiului.....	16
Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării.....	17
Capitolul 6. Germenii care prevalează în infecțiile periprotetice: analiza distribuției diferitelor tipuri de tulpini bacteriene în infecțiile periprotetice.....	24
6.1. Introducere.....	24
6.2. Materiale și metode.....	24
6.3. Rezultate.....	25

6.4. Discuții.....	32
Capitolul 7. Compararea metodelor de diagnostic în detectarea infecțiilor periprotetice: evaluarea acurateții și eficacității diferitelor metode de diagnostic microbiologic și imagistic.....	33
7.1. Introducere.....	33
7.2. Materiale și metode.....	34
7.3. Rezultate.....	36
7.4. Discuții.....	36
7.5 Ghid pentru Pacienți: Monitorizarea și Urmărirea Postoperatorie pentru Detectarea Precoce a Infecțiilor.....	37
7.6. Algoritm de diagnostic al infecțiilor periprotetice (PJI).....	39
7.7. Algoritm de Tratament pentru Infecțiile Periprotetice.....	43
Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale.....	45
8.1. Concluzii.....	45
8.2. Contribuții personale.....	48
Bibliografie.....	50

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I. Infecții periprotetice

Infecțiile periprotetice reprezintă o provocare majoră în domeniul ortopediei, fiind asociate cu morbiditate crescută și costuri semnificative. Sonicația, prin capacitatea sa de a disocia biofilmurile bacteriene, oferă o soluție promițătoare pentru îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului acestor infecții. Această teză investighează rolul sonicației în detectarea și gestionarea infecțiilor periprotetice, analizând eficiența acestei tehnologii emergente.

1.1 Definiție

Infecțiile periprotetice sunt infecții severe asociate cu implanturile ortopedice care pot apărea din contaminări intraoperatorii, bacteriemii postoperatorii sau diseminări hematogene. Aceste infecții afectează aproximativ 1-2% dintre pacienții supuși artroplastiei totale, cu rate mai mari în populațiile cu risc crescut. Infecțiile periprotetice duc la invaliditate semnificativă și adesea necesită intervenții chirurgicale de revizie sau explantare a protezei.

1.2 Epidemiologia infecțiilor periprotetice în ortopedie și traumatologie

Incidența infecțiilor periprotetice este influențată de tipul de artroplastie efectuată, precum și de o serie de factori de risc individuali, inclusiv vârsta avansată, comorbiditățile existente (cum ar fi diabetul zaharat, obezitatea) și istoricul de infecții. În general, studiile arată că aproximativ 1-2% dintre pacienții care suferă artroplastii totale de șold sau genunchi dezvoltă infecții periprotetice. Cu toate acestea, acest procent poate fi semnificativ mai mare în cazul pacienților cu factori de risc suplimentari, cum ar fi fumatul sau prezența unor imunodeficiențe.

Infecțiile periprotetice sunt cauzate de microorganisme patogene, cel mai frecvent bacterii precum *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* și streptococi. În anumite cazuri, aceste microorganisme pot forma biofilme, structuri complexe care protejează bacteriile de acțiunea antibioticelor și a sistemului imunitar al gazdei, complicând astfel tratamentul și contribuind la persistența infecției.

Rata infecțiilor variază și în funcție de tipul de intervenție: incidența este de aproximativ 1-2% pentru artroplastiile primare de șold și genunchi, dar poate crește la 3-5% în cazul reviziilor de proteze. Factori precum durata prelungită a intervenției

chirurgicale, pierderile mari de sânge intraoperatorii și utilizarea dispozitivelor protetice multiple sunt asociați cu un risc crescut de infecție.

1.3 Clasificarea infecțiilor asociate patologiei ortopedice

Infecțiile asociate patologiei ortopedice sunt clasificate în funcție de mai mulți factori critici, fiecare având un rol semnificativ în diagnosticarea corectă și în selectarea tratamentului adecvat.

Din punct de vedere al duratei simptomelor, acestea pot fi împărțite în infecții acute, care apar rapid și sunt de obicei severe, subacute, care se dezvoltă pe o perioadă mai lungă, între 3 și 12 luni, și cronice, care persistă mai mult de un an și se dezvoltă lent. Localizarea infecției este un alt criteriu de clasificare, distingându-se infecțiile periprotetice, osteoarticulare și cele ale părților moi, fiecare tip având implicații diferite asupra tratamentului și prognosticului.

Mecanismul de apariție, cum ar fi infecțiile hematogene, post-traumatice sau postoperatorii, oferă informații despre modul în care infecția a fost inițiată și poate influența deciziile terapeutice.

În plus, clasificarea agenților patogeni (bacterii Gram-pozitive, Gram-negative, anaerobe și fungi) și sursa infecției (intraoperatorie, postoperatorie precoce sau tardivă, hematogenă) este esențială pentru a direcționa tratamentul specific și a preveni complicațiile severe.

O înțelegere profundă a acestor clasificări este crucială pentru gestionarea eficientă a infecțiilor în cadrul patologiei ortopedice, îmbunătățind astfel rezultatele clinice și calitatea vieții pacienților.

1.4 Etiologia infecțiilor asociate patologiei ortopedice

Etiologia infecțiilor periprotetice este diversă, implicând un spectru larg de agenți patogeni, inclusiv bacterii aerobe, anaerobe și fungi, fiecare contribuind la complexitatea diagnosticului și tratamentului.

Bacteriile Gram-pozitive, precum *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile MRSA) și *Staphylococcus epidermidis*, sunt frecvent implicate, cunoscute pentru capacitatea lor de a forma biofilme rezistente. Gram-negativele, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*, prezintă provocări adiționale datorită rezistenței la antibiotice.

Bacteriile anaerobe, precum *Peptostreptococcus* și *Clostridium spp.*, sunt dificil de identificat și deseori trecute cu vederea, dar joacă un rol semnificativ în patogeneza infecțiilor.

Infecțiile fungice, cauzate de *Candida spp.* și *Aspergillus spp.*, sunt deosebit de problematice la pacienții imunocompromiși, necesitând diagnostic molecular avansat și tratamente antifungice specifice.

Managementul acestor infecții necesită o abordare multidisciplinară, personalizată, care să țină cont de complexitatea biofilmelor și de diversitatea agenților patogeni, pentru a îmbunătăți prognosticul și a reduce riscul de recurență.

1.5 Profilaxia antibiotică: pre-, intra- și post-operator

Profilaxia antibiotică perioperatorie este esențială în prevenirea infecțiilor periprotetice, având rolul de a reduce riscul infecțios prin administrarea strategică de antibiotice în jurul momentului intervenției chirurgicale. Aceasta implică evaluarea atentă a pacientului, inclusiv tratarea focarelor de infecție preexistente și screening-ul pentru colonizarea cu bacterii multirezistente, cum ar fi *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA).

Antibioticul de primă linie utilizat este, de obicei, o cefalosporină de primă sau a doua generație, cum ar fi cefazolin, datorită eficacității sale împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative. În cazurile de alergie la beta-lactamine, se utilizează vancomicina sau clindamicina.

Profilaxia preoperatorie presupune administrarea antibioticului cu 30-60 de minute înainte de incizia chirurgicală pentru a asigura concentrații optime la momentul inciziei. În cazul antibioticelor cu timp de administrare mai lung, cum ar fi vancomicina, administrarea trebuie începută cu 90-120 de minute înainte. Dozele specifice variază: cefazolina se administrează în doză de 2 g intravenos la adulți, cu ajustări pentru greutatea corporală, în timp ce vancomicina și clindamicina se administrează în funcție de greutatea pacientului.

Antibioticele trebuie limitate la administrarea pentru maxim 24 de ore postoperator pentru a preveni efectele adverse și dezvoltarea rezistenței bacteriene, fără beneficii suplimentare din continuarea tratamentului după acest interval.

Protocoalele bazate pe ghiduri internaționale și adaptate specificităților locale contribuie la administrarea eficientă a antibioticelor, reducând complicațiile infecțioase și îmbunătățind calitatea îngrijirilor oferite pacienților.

1.6 Factori de risc pentru infecțiile periprotetice

Infecțiile periprotetice reprezintă o complicație severă în chirurgia ortopedică, fiind influențate de factori de risc intrinseci (legați de pacient) și extrinseci (legați de procedura chirurgicală și mediu).

Printre factorii de risc intrinseci se numără vârsta avansată, obezitatea, diabetul zaharat, fumatul, imunosupresia, malnutriția și colonizarea cu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA).

Factorii de risc chirurgicali includ durata prelungită a intervenției, tehnica chirurgicală, sterilitatea instrumentarului și utilizarea transfuziilor de sânge.

Factori perioperatori precum hematoamele, seromurile și infecțiile plăgii chirurgicale cresc, de asemenea, riscul de infecție.

Pentru evaluarea riscului de complicații, se utilizează Scorul de Risc Composite (CRS), care combină factori demografici, medicali, chirurgicali, perioperatori și microbiologici într-un scor global. Acest scor ajută la personalizarea tratamentului și la implementarea unor strategii preventive și terapeutice adecvate, contribuind la reducerea riscului de infecții periprotetice și la îmbunătățirea rezultatelor clinice.

1.7 Patogeneza infecțiilor periprotetice

Patogeneza infecțiilor periprotetice implică mai multe etape critice care contribuie la dezvoltarea și persistența infecției. În prima etapă, bacteriile pot coloniza proteza prin contaminare intraoperatorie sau prin diseminare hematogenă de la alte focare infecțioase. Odată ajunse pe suprafața protezei, bacteriile se leagă de proteinele matricei extracelulare (ECM), cum ar fi fibronectina și colagenul, utilizând proteine de suprafață specifice, cunoscute sub denumirea de MSCRAMMs.

În etapa următoare, bacteriile aderente încep să producă o matrice extracelulară protectoare, formând un biofilm. Acest biofilm protejează bacteriile de acțiunea antibioticelor și a celulelor imune ale gazdei, permițându-le să supraviețuiască în condiții adverse și să persiste pe termen lung. Bacteriile din biofilm pot intra într-o stare de creștere lentă sau latentă, reducând astfel eficacitatea antibioticelor, care acționează în principal asupra bacteriilor aflate în diviziune rapidă.

Pe măsură ce infecția progresează, aceasta poate duce la inflamație cronică și distrugerea țesutului osos din jurul protezei, o condiție cunoscută sub numele de osteomielită.

La nivel molecular, bacteriile implicate în infecțiile periprotetice utilizează diverse mecanisme pentru a susține patogeneza. *Staphylococcus aureus* produce exotoxine și enzime precum hemolizinele și proteazele, care distrug țesuturile gazdei și facilitează evaziunea imună. În plus, bacteriile patogene utilizează sisteme de secreție pentru a injecta proteine efectori în celulele gazdei, modulând răspunsul imun și promovând colonizarea și persistența bacteriană.

Înțelegerea acestor etape și mecanisme moleculare este esențială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire, diagnostic și tratament al infecțiilor periprotetice, incluzând țintirea biofilmului și modularea răspunsului imun al gazdei.

1.8 Diagnosticul infecției periprotetice

Diagnosticul infecției periprotetice este un proces complex, necesar pentru a asigura un tratament eficient. Acesta implică o evaluare clinică atentă, investigații de laborator și tehnici imagistice avansate. Pacienții pot prezenta simptome precum durere persistentă, tumefiere, eritem și scurgeri la nivelul plăgii.

Testele de sânge, cum ar fi CRP și VSH, oferă indicii nespecifice de inflamație, dar sunt esențiale pentru evaluarea stării pacientului. Analiza lichidului sinovial este crucială, evaluând numărul de leucocite, formula leucocitară și culturile bacteriene pentru a confirma infecția.

Metodele imagistice, inclusiv radiografiile, CT, IRM și PET, oferă informații detaliate despre starea protezei și a țesuturilor adiacente, ajutând la identificarea semnelor de infecție.

Tehnici microbiologice avansate, precum sonicarea și PCR, sunt utilizate pentru detectarea bacteriilor în biofilmul de pe proteze, permițând un diagnostic mai rapid și precis. Sonicarea ajută la dislocarea bacteriilor din biofilm, facilitând cultura și identificarea lor, în timp ce PCR detectează materialul genetic bacterian, chiar și atunci când culturile sunt negative. Diagnosticul diferențial trebuie să excludă alte cauze ale simptomelor, precum reacțiile inflamatorii neinfecțioase sau afecțiunile reumatologice.

O abordare multidisciplinară, care implică ortopezi, specialiști în boli infecțioase și microbiologi, este esențială pentru a asigura un diagnostic corect și un tratament adecvat, îmbunătățind astfel rezultatele clinice ale pacienților.

1.9 Managementul terapeutic

Managementul terapeutic al infecțiilor periprotetice combină intervențiile chirurgicale cu tratamentul antibiotic, personalizat în funcție de stadiul infecției, agentul patogen și caracteristicile pacientului. În România, se aplică protocoale naționale și internaționale.

În cazul adulților, terapia empirică inițială include vancomicina pentru acoperirea stafilococilor rezistenți la meticilină (MRSA), asociate cu cefalosporine de generația a doua sau a treia pentru acoperirea bacteriilor gram-negative. Dozele uzuale sunt 1g la 12 ore pentru vancomicină administrată intravenos. La pacienții alergici se poate folosi Clindamicina 600-900mg la 12 ore.

Cefalosporinele precum ceftriaxona pot fi administrate în doze de 2 g pe zi. Vancomicina se administrează de obicei în doze de 1g la 12 ore, iar cefalosporinele, cum ar fi cefuroxim în doze de 1,5g la 12 ore. În cazul copiilor, este esențial să se monitorizeze funcția renală și hepatică, datorită riscului crescut de toxicitate.

În cadrul intervențiilor chirurgicale, se poate opta pentru debridarea și retenția protezei în cazurile de infecții acute, asociate cu o terapie antibiotică intensă. În situațiile de infecții cronice sau în caz de instabilitate a protezei, se preferă revizia în două etape.

Prima etapă implică îndepărtarea protezei infectate și administrarea unui spacer antibiotic, urmată de reimplantarea unei noi proteze după eradicarea infecției. Durata tratamentului antibiotic pentru infecțiile cronice este de cel puțin 6 săptămâni, iar monitorizarea atentă a markerilor inflamatori și a culturilor intraoperatorii este esențială pentru a determina momentul optim pentru reimplantare.

La vârstnici, terapiile trebuie adaptate comorbidităților, iar dozele de antibiotice ajustate pentru a preveni toxicitatea, cu monitorizarea constantă a funcțiilor renale și hepatice. Terapia orală poate fi considerată în faza de consolidare a tratamentului. Monitorizarea pe termen lung este esențială pentru a detecta recidivele și a evalua rezultatele clinice. Abordarea multidisciplinară, care implică ortopezi, infecționiști și alți specialiști, este crucială pentru succesul tratamentului și reducerea riscului de complicații și recidive.

Capitolul 2: Sonicarea în diagnosticul infecțiilor periprotetice

2.1 Definiție

Sonicarea este o metodă inovativă utilizată în diagnosticul infecțiilor articulațiilor protetice, bazată pe utilizarea undelor ultrasonice pentru a disloca bacteriile aderente de pe suprafața implanturilor sau din biofilme.

Procesul implică îndepărtarea protezei, plasarea acesteia într-un container cu soluție sterilă, expunerea la ultrasunete pentru a disloca bacteriile, urmată de recuperarea și cultivarea acestora pentru identificare. Sonicarea oferă o sensibilitate diagnostică ridicată, facilitând detectarea rapidă și precisă a bacteriilor, fiind deosebit de utilă în diagnosticul infecțiilor cronice, unde biofilmele sunt predominante.

Această tehnică avansată îmbunătățește semnificativ acuratețea diagnosticului comparativ cu metodele tradiționale.

2.2 Utilizări actuale, sensibilitate

Sonicarea a devenit esențială în diagnosticul infecțiilor periprotetice datorită capacității sale de a disocia biofilmele bacteriene, facilitând eliberarea microorganismelor pentru analiza microbiologică.

Prin aplicarea undelor sonore de înaltă frecvență, sonicarea permite o recuperare mai eficientă a bacteriilor, inclusiv a celor încapsulate în biofilme, care sunt adesea rezistente la metodele tradiționale. Studiile arată că sonicarea îmbunătățește semnificativ sensibilitatea diagnostică, detectând bacterii în 80-90% din cazurile de infecții periprotetice, comparativ cu 60-70% prin culturile standard.

Aceasta subliniază importanța integrării sonicării în protocoalele de diagnostic pentru o gestionare și tratament mai eficient al infecțiilor periprotetice.

2.3 Definiția biofilmului și caracteristicile sale

Biofilmul este o comunitate complexă de microorganisme încorporate într-o matrice extracelulară protectoare, formată din polizaharide, proteine și acizi nucleici, care aderă la suprafețe biotice sau abiotice. Acesta se dezvoltă în mai multe etape, de la aderența reversibilă a bacteriilor la suprafață, la formarea unui biofilm matur cu microcolonii și canale de apă.

Biofilmul conferă bacteriilor o rezistență semnificativă la antibiotice și la răspunsul imun al gazdei, protejându-le și facilitând infecțiile cronice. Această rezistență este cauzată de limitarea difuziei antibioticelor, activitatea enzimatică și prezența celulelor persistente.

Biofilmele sunt frecvent implicate în infecții cronice, precum cele periprotetice, și se pot forma pe dispozitive medicale implantabile, complicând tratamentele. Înțelegerea formării și funcționării biofilmului este crucială pentru dezvoltarea de strategii eficiente de prevenție și tratament al infecțiilor asociate biofilmului, cu impact major în medicina clinică și managementul dispozitivelor medicale.

2.4 Biofilmul în patogeneza infecțiilor periprotetice

Formarea biofilmului pe suprafața protezelor articulare și a altor implanturi medicale creează un mediu protejat pentru bacterii, permițându-le să reziste la tratamentele antimicrobiene și la atacurile sistemului imunitar al gazdei. Procesul de formare a biofilmului începe cu aderența inițială a bacteriilor planctonice la suprafața implantului. Ulterior, bacteriile încep să se prolifereze și să producă matricea extracelulară, compusă din polizaharide, proteine și ADN extracelular, care cimentază bacteriile la suprafața implantului protetic. Pe măsură ce biofilmul se maturizează, bacteriile din interiorul său dezvoltă interacțiuni complexe. Răspunsul imun al gazdei este, de asemenea, compromis de prezența biofilmului. Celulele imunitare, precum neutrofilele și macrofagele, au dificultăți în a penetra matricea biofilmului și a elimina bacteriile încorporate.

Managementul eficient al acestor infecții necesită nu doar intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea biofilmului și a țesuturilor necrotice, dar și terapii antibiotice care să poată penetra matricea biofilmului și să elimine bacteriile dormante.

2.5 Managementul infecțiilor asociate biofilmului

Tratamentul chirurgical constă din procedurile de debridare agresivă, ce sunt necesare pentru a elimina biofilmul aderent la proteze, dar în cazuri severe se poate extrage întreaga proteză. Tratamentul antibiotic trebuie să fie personalizat în funcție de rezultatele culturilor microbiologice și testelor de sensibilitate. Terapia empirică inițială ar trebui să includă antibiotice active împotriva celor mai frecvente bacterii formatoare de biofilm, precum *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis*. În general, se recomandă o antibioterapie de cel puțin 4-6 săptămâni, urmată de o terapie de consolidare. Tehnologiile

inovative, precum sonicarea, joacă un rol crucial în managementul infecțiilor provocate de biofilm.

Pe lângă intervențiile chirurgicale și tratamentele antibiotice, managementul infecțiilor provocate de biofilm trebuie să includă măsuri adjuvante, precum controlul glicemiei și monitorizarea constantă.

2.6 Mecanismele de rezistență la antibiotice ale biofilmului

Biofilmul rezistă la tratamentele antibiotice prin următoarele mecanisme: matricea extracelulară protectoare, heterogenitatea metabolică și celulele persistente, sistemele de pompă eflux, transferul de gene de rezistență, răspunsurile adaptative și stresul oxidativ.

2.7 Prevenția apariției biofilmului în infecțiile periprotetice

Strategiile de prevenire implică o abordare multifactorială, incluzând selecția adecvată a materialelor- folosind materiale antibacteriene, cu suprafețe modificate; tehnici chirurgicale – aseptice, profilaxia antibiotică și irigarea plăgii chirurgicale; și utilizarea de tehnologii antibiofilm- acoperiri cu antibiotice, agenți dispersanți sau tehnologii cu ultrasunete. De asemenea, managementul postoperator, implicând toaleta și îngrijirea plăgii chirurgicale, precum și monitorizarea atentă, sunt metode eficiente de prevenție ale apariției biofilmului.

Prevenirea formării biofilmului în infecțiile periprotetice necesită o abordare multifactorială care include selecția adecvată a biomaterialelor, tehnici chirurgicale stricte și utilizarea de tehnologii avansate și agenți antibiofilm.

2.8 Testarea sindromică în infecțiile periprotetice

Testarea sindromică este o metodă modernă în diagnosticul infecțiilor periprotetice, care permite detectarea simultană a multiplelor patogeni și markeri de rezistență dintr-o singură probă clinică. Utilizând tehnici avansate de biologie moleculară, cum ar fi PCR multiplex, această abordare oferă un diagnostic rapid și precis, fiind superioară metodelor tradiționale de cultură.

Testarea sindromică poate identifica bacterii, fungi și gene de rezistență antimicrobiană, îmbunătățind sensibilitatea diagnostică și reducând riscul de rezultate fals-negative. Aceasta este deosebit de eficientă în infecțiile periprotetice, unde patogenii sunt dificil de detectat prin metode tradiționale, și permite personalizarea rapidă a terapiei, reducând timpul de diagnosticare și riscul de complicații. Studiile arată că testarea

sindromică poate detecta agenți patogeni în cazuri unde culturile standard eșuează, demonstrând o sensibilitate și specificitate ridicate.

Implementarea acestei tehnologii în practica clinică contribuie la îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor pacienților cu infecții periprotetice.

2.9 Utilizarea bacteriofagilor în tratamentul infecțiilor periprotetice

Bacteriofagii sunt viruși care infectează bacteriile, distrugându-le prin liza celulelor sau integrându-și materialul genetic în genomul bacterian. Aceștia oferă o alternativă promițătoare la antibiotice, fiind specifici anumitor patogeni și eficienți împotriva bacteriilor rezistente la antibiotice. Bacteriofagii pot, de asemenea, să se multiplice rapid în bacterii și pot acționa sinergic cu antibioticele. Studiile recente au demonstrat eficiența terapiei cu bacteriofagi în tratarea infecțiilor periprotetice, inclusiv a celor rezistente la tratamente convenționale. Cu toate acestea, există provocări, cum ar fi dezvoltarea rezistenței bacteriene la fagi, reglementările neuniforme și dificultățile de administrare.

În concluzie, bacteriofagii reprezintă o opțiune valoroasă pentru tratarea infecțiilor periprotetice, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a depăși limitările actuale și a stabili protocoale clare de tratament.

PARTEA ORIGINALĂ

Capitolul 3. Motivarea studiului și ipotezei de lucru

Infecțiile periprotetice (PJI) reprezintă o complicație majoră în chirurgia ortopedică, afectând semnificativ calitatea vieții pacienților și conducând adesea la intervenții chirurgicale repetate și costuri ridicate pentru sistemele de sănătate.

Diagnosticul precis și rapid al acestor infecții este esențial pentru gestionarea eficientă a tratamentului. În acest context, tehnica sonicării a apărut ca o metodă promițătoare pentru îmbunătățirea detectării agenților patogeni implicați în infecțiile periprotetice.

Creșterea continuă a numărului de intervenții chirurgicale de artroplastie în ultimii ani a dus la o creștere proporțională a incidenței infecțiilor periprotetice. În acest context, este imperativ să dezvoltăm și să implementăm metode de diagnostic mai eficiente și mai rapide [38].

Metodele tradiționale, cum ar fi puncția articulară și culturile de țesut, au limitările lor, în special în detectarea bacteriilor încapsulate în biofilmuri. Sonicarea, care utilizează unde ultrasonice pentru a disloca bacteriile din biofilm, oferă un potențial semnificativ pentru a îmbunătăți sensibilitatea și specificitatea diagnosticului infecțiilor periprotetice.

Literatura de specialitate subliniază importanța diagnosticării rapide și precise a PJI pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea asociate. Un diagnostic tardiv sau incorect poate duce la un tratament inadecvat, prelungind suferința pacienților și crescând costurile medicale. Prin urmare, este necesar să explorăm și să validăm noi metode diagnostice care pot oferi rezultate superioare metodelor tradiționale [38].

Ipoteza centrală a acestui studiu este că utilizarea tehnicii de sonicare în diagnosticul infecțiilor periprotetice va duce la o detectare mai precisă și rapidă a agenților patogeni comparativ cu metodele tradiționale. Se anticipează că sonicarea va îmbunătăți sensibilitatea și specificitatea diagnosticului, facilitând astfel un tratament mai țintit și eficient al infecțiilor periprotetice. Această ipoteză se bazează pe capacitatea sonicării de a disloca bacteriile din biofilmuri, facilitând astfel identificarea și tratamentul lor eficient.

Studiul s-a desfășurat pe parcursul perioadelor 2015-2018 și 2021-2023, implicând un colectiv de cercetare format din medici ortopezi ai Spitalului Clinic de Urgență București și microbiologi din cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase

"Matei Balș" din București. Autorul studiului a colectat probele pentru sonicare de la pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București, probe ce au fost trimise la Institutul Național de Boli Infecțioase "Matei Balș", unde metoda de sonicare era disponibilă.

Materialele biologice utilizate în cadrul acestui studiu au fost transportate cu atenție maximă de la Spitalul Clinic de Urgență București la Institutul Național de Boli Infecțioase "Matei Balș", pentru a asigura integritatea și acuratețea rezultatelor. Procesul de transport a fost realizat conform protocoalelor stricte de biosecuritate, folosindu-se containere sterile și etanșe pentru a preveni orice posibilă contaminare.

Aceste containere au fost apoi plasate în unități de transport echipate cu sisteme de menținere a temperaturii controlate, garantând astfel păstrarea condițiilor optime pentru materialele biologice pe întreaga durată a călătoriei. Personalul responsabil de transport a fost instruit în mod riguros asupra manipulării corecte a probelor biologice, purtând echipamente de protecție personală adecvate și urmând procedurile standardizate pentru evitarea contaminării.

La sosirea la institut, materialele au fost preluate imediat de către echipa de cercetare, care a verificat integritatea containerelor și a probelor, asigurându-se că nu au fost expuse la factori externi care ar putea compromite validitatea rezultatelor experimentale.

Studiul a inclus un lot de 128 de pacienți, care au fost diagnosticați atât prin puncție articulară, cât și prin sonicare, fiind tratați pe baza rezultatelor obținute prin această metodă avansată.

În cadrul studiului, probele recoltate au fost supuse unei analize microbiologice detaliate pentru a identifica agenții patogeni și a evalua sensibilitatea acestora la antibiotice. Tehnica de sonicare a fost utilizată pentru a disloca bacteriile din biofilmuri, facilitând astfel detectarea lor prin culturi și metode moleculare. Compararea rezultatelor obținute prin sonicare cu cele obținute prin metodele tradiționale a permis evaluarea eficienței și acurateții acestei tehnici în diagnosticarea infecțiilor periprotetice.

Scopul principal al acestui studiu este de a evalua eficacitatea sonicării, limitelor sale care țin de recoltare, prelucrare și interpretare, în diagnosticarea infecțiilor periprotetice și de a compara rezultatele obținute cu cele ale metodelor tradiționale. Studiul își propune să determine dacă sonicarea oferă o sensibilitate mai mare în detectarea infecțiilor și dacă acest lucru conduce la un tratament mai precis și mai eficient. De

asemenea, se urmărește evaluarea impactului sonicării asupra rezultatelor clinice ale pacienților, inclusiv rata de vindecare și reducerea complicațiilor.

Prin acest studiu, se dorește să se demonstreze că integrarea sonicării în practica clinică, folosirea sa în prelucrarea materialelor recoltate lichidiene și histologice, poate îmbunătăți semnificativ diagnosticarea și tratamentul infecțiilor periprotetice.

Rezultatele pozitive ar putea transforma abordările actuale, ducând la protocoale clinice standardizate care să includă această tehnică inovatoare, să devină o practică obligatorie la pacienții prezentând infecții periprotetice, precum și la pacienții aseptici, pentru a putea introduce tratamentul antibiotic țintit, chiar și acolo unde datele clinice și de cultură obișnuite nu evidențiază o infecție și nu în cele din urmă, pentru a asigura cele mai bune rezultate pentru pacienți. Validarea ipotezei de lucru va contribui la dezvoltarea unor strategii de tratament mai eficiente și la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu infecții periprotetice.

Capitolul 4. Obiectivele studiului

1. Evaluarea eficienței sonicației în diagnosticarea infecțiilor periprotetice

Studiul compară sensibilitatea și specificitatea sonicației cu metodele tradiționale de cultură microbiologică. Analizează capacitatea sonicației de a elibera bacteriile din biofilmurile formate pe suprafețele protezelor, facilitând astfel identificarea lor prin tehnici microbiologice standard și avansate. Acest lucru ajută la determinarea preciziei și fiabilității sonicației ca metodă de diagnostic.

2. Determinarea impactului sonicării asupra tratamentului infecțiilor periprotetice

Studiul evaluează eficacitatea tratamentului antibiotic administrat pe baza rezultatelor obținute prin sonicare și analizează dacă aceasta reduce rata de recurență a infecțiilor și îmbunătățește rezultatele clinice ale pacienților. Acest obiectiv include integrarea sonicației în schemele de tratament pentru a verifica dacă îmbunătățește managementul infecțiilor considerate inițial aseptice.

3. Investigarea mecanismelor de rezistență bacteriană în biofilmurile disociate prin sonicație

Studiul analizează modul în care sonicația influențează expresia genelor de rezistență la antibiotice și eficacitatea tratamentelor antimicrobiene asupra bacteriilor eliberate din

biofilm. De asemenea, include o evaluare a diversității genetice și a dinamicii populațiilor bacteriene în biofilmurile tratate prin sonicație.

4. Evaluarea aplicabilității clinice a sonicării în practica medicală

Acest obiectiv implică o analiză a costurilor și beneficiilor, a disponibilității metodei și personalului calificat, precum și a impactului practic al acestei tehnologii. Se vor identifica barierele și limitările în implementarea sonicării în practica medicală și se vor propune soluții pentru depășirea acestora, contribuind astfel la integrarea eficientă a sonicației în protocoalele clinice existente.

5. Dezvoltarea unor ghiduri și protocoale standardizate pentru utilizarea sonicației

Aceste ghiduri vor fi elaborate pe baza rezultatelor obținute în cadrul studiului și vor include recomandări specifice privind aplicarea sonicării, interpretarea rezultatelor și integrarea acestei tehnologii în fluxul de lucru clinic. Ghidurile vor fi ajustate în funcție de resursele disponibile și capacitatea de implementare în diferite teritorii.

Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării

Acest capitol detaliază metodologia generală utilizată în cadrul cercetării privind evaluarea eficienței sonicării în diagnosticul infecțiilor periprotetice. Scopul principal al studiului este de a compara această tehnică cu metodele tradiționale de diagnostic și de a evalua impactul său asupra tratamentului și rezultatelor clinice.

Infecțiile periprotetice constituie o complicație importantă în cadrul artroplastiilor. Diagnosticul tardiv, etiologia nespecificată în urma puncției articulare și tratamentul empiric sunt câțiva dintre factorii ce favorizează cronicizarea infecțiilor periprotetice .

În România, aceste infecții sunt adesea identificate tardiv din cauza mai multor deficiențe ale sistemului medical .

Printre aceste deficiențe se numără accesul limitat la tehnici avansate de diagnostic, lipsa unei infrastructuri adecvate pentru monitorizarea și gestionarea infecțiilor periprotetice și insuficiența programelor de formare continuă pentru personalul medical implicat în diagnosticul și tratamentul acestor infecții. În multe cazuri, puncția articulară și culturile de țesut nu reușesc să identifice agenții patogeni responsabili pentru infecțiile periprotetice, ducând la tratamente empirice, subiective, care pot fi ineficiente și contribuind astfel la persistența și cronicizarea infecției și dezvoltarea rezistenței microbiene.

Această situație este agravată de limitările resurselor disponibile, a înțelegerii cum pot fi folosite în mod eficient aceste resurse vis-a-vis de rezultate și de accesul inegal la echipamente de diagnostic avansate, cum ar fi aparatele de sonicare, care sunt disponibile doar în câteva centre de excelență.

Sonicarea poate aduce o contribuție semnificativă în îmbunătățirea diagnosticului infecțiilor periprotetice în România.

Sonicarea permite dislocarea bacteriilor din biofilme și detectarea lor în probele recoltate, oferind astfel o sensibilitate și specificitate mai mare comparativ cu metodele tradiționale. Implementarea pe scară largă a acestei tehnici ar putea reduce timpul necesar și eficiența identificării microorganismelor pentru diagnostic și ar permite inițierea unui tratament antimicrobian ținut mai devreme, ceea ce ar putea preveni cronicizarea infecțiilor și ar îmbunătăți prognosticul pacienților.

Studiul a fost conceput ca o cercetare retrospectivă, observând evoluția pacienților diagnosticați cu infecții periprotetice atât prin metode tradiționale cât și prin sonicare. Perioadele de lucru s-au desfășurat în perioada mai 2015 - decembrie 2018, precum și mai 2021-decembrie 2023, iar locația principală de colectare a datelor a fost Spitalul Clinic de Urgență București, iar locația prelucrării materialelor biologice a fost în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase „Matei Balș” din București.

Populația de studiu a fost formată din 128 de pacienți diagnosticați cu infecții periprotetice, care au suferit artroplastie.

Cei 128 de pacienți diagnosticați atât prin puncție articulară, cât și prin sonicare, și tratați pe baza rezultatelor obținute prin această metodă.

Datele au fost colectate prin următoarele metode:

- Probele de lichid sinovial: Recoltate prin puncție articulară.
- Probe obținute prin metoda sonicării: Utilizată pentru a disloca bacteriile din biofilmuri și a facilita detectarea lor prin metode microbiologice și moleculare.

Probele au fost prelucrate și analizate în laboratorul de microbiologie al Institutului Național de Boli Infecțioase "Matei Balș".

Sonicarea presupune utilizarea undelor ultrasonice pentru a disloca bacteriile de pe suprafețele protetice și a le elibera în suspensie, facilitând astfel detectarea și identificarea lor prin metode microbiologice și moleculare. Procedura de sonicare implică mai multe etape specifice:

1. Recoltarea probelor: Pregătirea probei: Probele sunt transferate în flacoane speciale de sonicare, care conțin un mediu lichid adecvat pentru dislocarea bacteriilor.
2. Aplicarea undelor ultrasonice: Flacoanele cu probe sunt plasate într-un aparat de sonicare, unde sunt supuse undelor ultrasonice de frecvență înaltă pentru o perioadă de timp prestabilită. Aceste unde creează microcavități în lichid, generând forțe mecanice intense care dislocă biofilmul bacterian de pe suprafețele protetice, cu riscul uneori de a se rupe membrana bacteriană.
3. Centrifugarea (vortexare): După sonicare, probele lichide sunt centrifugate pentru a concentra bacteriile dislocate.
4. Analiza microbiologică și moleculară: Supernatantul rezultat din centrifugare este utilizat pentru a efectua culturi microbiologice și teste moleculare, cum ar fi PCR (reacția de polimerizare în lanț), pentru identificarea precisă a agenților patogeni și evaluarea sensibilității acestora la antibiotice.

Sonicarea a fost o metodă inovatoare, fiind accesibilă doar în câteva centre din România, inclusiv la Institutul Național de Boli Infecțioase "Matei Balș". Implementarea și utilizarea acestei tehnici a fost crucială pentru avansarea studiului și pentru obținerea unor date comparabile cu cele din literatura internațională .

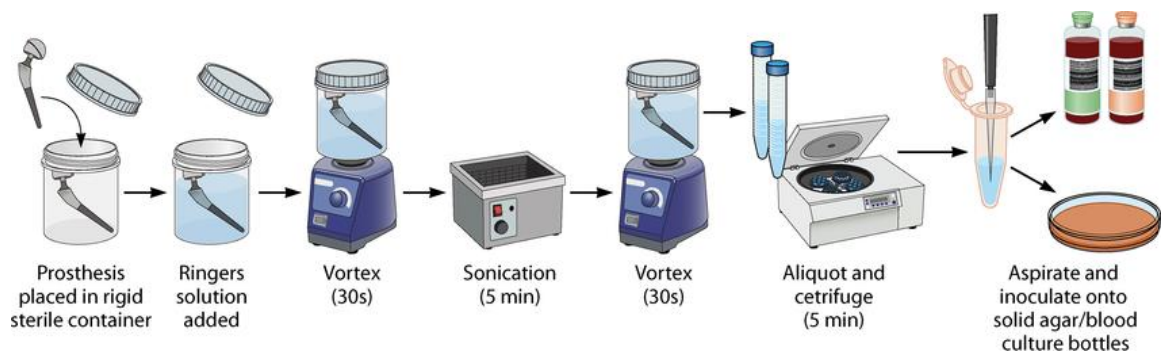


Figura 5.1 Etapele sonicației

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- Pacienți cu suspiciune de infecție periprotetică
- Pacienți care au suferit artroplastie la șold sau genunchi.
- Pacienți care au dat consimțământul informat pentru participarea la studiu.

Criteriile de excludere au fost:

- Pacienți cu infecții periprotetice diagnosticate anterior prin alte metode decât puncția articulară.
- Pacienți cu alte tipuri de infecții care nu sunt legate de proteze ortopedice.
- Pacienți care nu au fost disponibili pentru monitorizarea pe termen lung sau nu au dorit să participe la studiu.

Colectarea progresivă a documentelor aferente subiecților din studiu a condus ulterior la necesitatea de integrare a informațiilor în baza de date Excel, în vederea prelucrării statistice ulterioare.

Datele colectate au fost centralizate într-o bază de date și analizate statistic folosind programele IBM SPSS Statistics for Windows versiunea 26.0 și Microsoft Excel Data Analysis. Au fost efectuate operații de sistematizare, grupare și analiză statistică a variabilelor cantitative și calitative. Analizele au inclus:

- Statistică descriptivă: Calcularea mediei, medianei, modului și deviației standard pentru variabilele cantitative.
- Teste de normalitate: Aplicarea testelor Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk pentru a verifica distribuția normală a datelor.
- Analize inferențiale: Utilizarea testelor parametrice și non-parametrice, în funcție de distribuția datelor, pentru a compara rezultatele obținute prin sonicare cu cele obținute prin metodele tradiționale.

Limitările studiului au inclus:

- Dimensiunea eșantionului: Relativ mică, ceea ce poate influența generalizabilitatea rezultatelor.
- Variabilitatea tehnicilor: Posibile diferențe în tehnica de colectare și procesare a probelor între diferiți operatori.
- Studiu unicentric: Rezultatele ar putea să nu fie aplicabile tuturor centrelor medicale.

Atât variabilele cantitative (continue sau discrete), cât și cele calitative (dihotomice sau nominale) au fost incluse în planul de cercetare. Statisticile descriptive și inferențiale aferente fiecărui studiu au fost prezentate în detaliu. Variabilele nominale au fost analizate utilizând tabele de frecvență și diverse reprezentări grafice, inclusiv grafice radiale, coloane grupate sau stivuite, diagrame de bare, grafice punctiforme sau liniare și boxplot-uri. Pentru variabilele ordinale, s-au inclus măsuri precum media, mediana și

modulul. În cazul variabilelor cantitative, pe lângă măsurile de tendință centrală (media, mediana, modulul) și dispersie (deviația standard), s-au aplicat teste pentru a verifica distribuția normală a datelor, esențială pentru alegerea testelor statistice ulterioare, fie ele parametrice sau non-parametrice.

Acest plan de cercetare a fost implementat cu respectarea normelor de etică științifică, profesională și universitară, în conformitate cu prevederile codului de etică și deontologie profesională al următoarelor instituții: Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, Spitalul Clinic de Urgență București și Institutul Național de Boli Infecțioase “Matei Balș” din București.

Societatea Europeană pentru Infecții ale Oaselor și Articulațiilor (EBJIS), MSIS (Musculoskeletal Infection Society) și ESGIAI au dezvoltat în 2021 un set de criterii pentru diagnosticul PJI, pentru a oferi clinicienilor ghiduri practice bazate pe cele mai robuste dovezi disponibile. Criteriile EBJIS au fost dezvoltate printr-o revizuire cuprinzătoare a literaturii, discuții deschise cu membrii societății și delegații conferinței, și evaluarea rezultatelor de către un grup de experți. Aceste criterii au fost complet aprobate de EBJIS, MSIS (Musculoskeletal Infection Society) și ESGIAI (Study Group for Implant-Associated Infections al Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase). Acest proces a condus la o abordare diagnostică în trei niveluri, oferind o definiție setată și ghiduri care sunt utile pentru clinicieni în practica zilnică [49].

Categorii Diagnostice:

- Infecție Improbabilă: Toate testele negative care sugerează sau confirmă absența infecției.
- Infecție Probabilă: Prezența unui semn clinic sau a unui nivel crescut de CRP-proteina C reactivă, împreună cu un alt test pozitiv (ex: analiză a fluidului sinovial, microbiologie, histologie sau imagistică nucleară).
- Infecție Confirmată: Orice test pozitiv din criteriile confirmatorii (cu specificitate foarte mare). Dacă pacientul prezintă puncție purulentă sau traiect fistulos, infecția este prezentă [49].

Teste utilizate și semnificația lor:

- Semne Clinice: de la sepsis articular acut la simptome mai subtile, precum durere sau disfuncție articulară.

- Biomarkeri din sânge: CRP și rata de sedimentare a eritrocitelor (ESR). Nivelurile ridicate de CRP (>10 mg/L) sunt asociate cu PJI în majoritatea cazurilor, dar nu pot fi folosite singure pentru a confirma sau exclude infecția [49].
- Analiza citologică a lichidului sinovial: Numărul de leucocite sinoviale și procentul de neutrofile sunt incluși în toate definițiile majore. Limitele propuse variază între 1.500 și 4.000 celule/ μ L pentru leucocite și între 65% și 80% pentru PMN.
- Biomarkeri ai lichidului sinovial: Alpha-defensina are o specificitate ridicată, testele ELISA din laborator sunt mai precise decât testele laterale de flux.
- Microbiologie: Culturile preoperatorii ale lichidului sinovial au o sensibilitate scăzută în infecțiile cronice. Se recomandă prelevarea a cel puțin cinci probe de țesut fiabile în timpul intervenției chirurgicale de revizie [49]
- Sonicarea: Orice cultură pozitivă din fluidul sonic trebuie considerată potențial infecțioasă cu riscurile adecvate unei potențiale contaminări [37].
- Histologie: Diagnosticul este confirmat de prezența a cinci sau mai multe neutrofile în fiecare din cinci câmpuri vizuale la mărire mare[49].
- Imagistică Nucleară: Scintigrafia cu leucocite este utilă în diagnosticarea implanturilor infectate, în special când este combinată cu scintigrafia măduvei osoase pentru reducerea cazurilor fals pozitive [49].

Următoarea metodă de diagnostic folosită a fost puncția articulară sau artrocenteza, se folosește un ac de puncție (18-22 gauge) atașat la o seringă sterilă, acul este introdus în spațiul articular. Ghidajul ecografic poate fi utilizat pentru a asigura poziționarea corectă a acului, odată ce acul este poziționat în articulație, se aspira lichidul sinovial. Cantitatea de lichid aspirat poate varia în funcție de patologia articulației. Lichidul aspirat este transferat în containere sterile pentru analiză microbiologică, citologică și biochimică. Dacă se suspectează o infecție, o parte din lichid poate fi trimis pentru cultură și testare a sensibilității la antibiotice.

Toate detaliile procedurii, inclusiv cantitatea și caracteristicile lichidului aspirat, sunt documentate în fișa pacientului.

Procedura de sonicare:

Implanturile osteoarticulare extrase au fost introduse în sala de operație în recipiente sterile corespunzătoare și trimise imediat spre sonicare către Institutul National

de Boli Infectioase “Matei Bals” – Laboratorul de Microbiologie. In hota cu aer laminar se adauga ser fiziologic steril 0,9% cat sa acopere cel putin 90% din implant, dupa care se agita cu ajutorul vortexului, apoi se pune recipientul cu proba in baia de sonicare cu ultrasunete la o frecvență de 42 kHz (BactoSonic®14.2, Bandelin GmbH, Berlin, Germany) timp de 1 minut. Ulterior, se agita din nou cu ajutorul vortexului si se introduce din nou in hota cu aer laminar pentru prelucrare. Lichidul de sonicare rezultat se insamanteaza cantitativ pe medii solide (cate 100 µl) si in mediu de imbogatire lichid (3-4 ml). Mediile solide pe care se insamanteaza sunt geloza-sange, geloza-lactozata (ThermoFisher Scientific™-Oxoid, Germany) si geloza-chocolat (bioMérieux S.A., France), in dublu exemplar, astfel: o placa de geloza-sange, una de geloza chocolat si una de gelolza-lactozata se incubeaza in atmosfera imbogatita cu 5% CO₂, iar o alta placa de sange si una de geloza-chocolat se pun in atmosfera anaeroba, utilizand plicurile cu amestec reductor. Placile se introduc in termostat la 37°C si se citesc zilnic, pana la 5 zile. Tubul cu mediu de imbogatire lichid (bulion thioglicolat, bioMérieux S.A., France) se introduce in termostat la aceeasi temperatura, timp de pana la 14 zile, urmarindu-se aparitia cresterii bacteriene prin observarea modificarii mediului de la clar la turbure.

Citire si interpretare: culturile crescute pe mediile solide se identifica utilizand aparatul MALDI Biotyper® (Bruker Daltonics GmbH & KG, Bremen, Germany). Sunt semnificative clinic rezultatele ≥ 50 UFC/ml. Rezultatele intre 1-40 UFC/ml se interpreteaza in coroborare cu datele clinice. Daca doar culturile din mediul de imbogatire sunt pozitive (bulion thioglicolat), rezultatul nu este de obicei relevant (probabil contaminare in timpul extragerii, transportului sau procesarii), cu exceptia urmatoarelor situatii: culturi pozitive pentru anaerobi si pacienti aflati in tratament cu antibiotice. In aceste situatii sunt necesare investigatii suplimentare precum: culturi din tesut periprostetic, culturi din aspirat articular, examen histopatologic, date intra-operatorii, etc.). Testarea sensibilitatii la antibiotice si antifungice s-a realizat imediat dupa indentificarea agentului infectios utilizand Vitek® 2Compact (bioMérieux S.A., Marcy l’Etoile, France) sau sistemul Micronaut (MERLIN Diagnostika GmbH, Bornheim, Germany) si interpretarea s-a realizat conform ghidului EUCAST.

Capitolul 6. Germenii care prevalează în infecțiile periprotetice: analiza distribuției diferitelor tipuri de tulpini bacteriene în infecțiile periprotetice

6.1 Introducere

Scopul acestui capitol este de a analiza distribuția diferitelor tipuri de tulpini bacteriene izolate în infecțiile periprotetice. Vom evalua prevalența acestor bacterii și vom investiga tipurile de tulpini predominante, comparându-le în funcție de diverse variabile clinice și demografice ale pacienților, precum și în funcție de tipul de investigație diagnostică folosită.

6.2 Materiale și metode

Acest studiu a fost conceput ca o analiză retrospectivă, realizată pe pacienți diagnosticați cu infecții periprotetice. Scopul principal a fost evaluarea prevalenței și tipurilor de bacterii izolate în aceste infecții, utilizând atât tehnici tradiționale de puncție articulară, cât și metoda sonicării. Studiul a fost realizat în cadrul a două perioade diferite, între 2015 și 2018, pentru grupul A și între 2021-2023, pentru grupul B, care au beneficiat de puncție articulară și sonicație, internați în Clinica de Ortopedie a Spitalului Clinic de Urgență București. Studiul a inclus un total de 128 de pacienți diagnosticați cu infecții periprotetice diagnosticați prin puncție articulară combinată cu metoda sonicării și tratați pe baza rezultatelor obținute prin această metodă.

Tratamentul acestor pacienți a fost ajustat în funcție de rezultatele obținute din ambele metode de diagnostic.

6.3 Rezultate

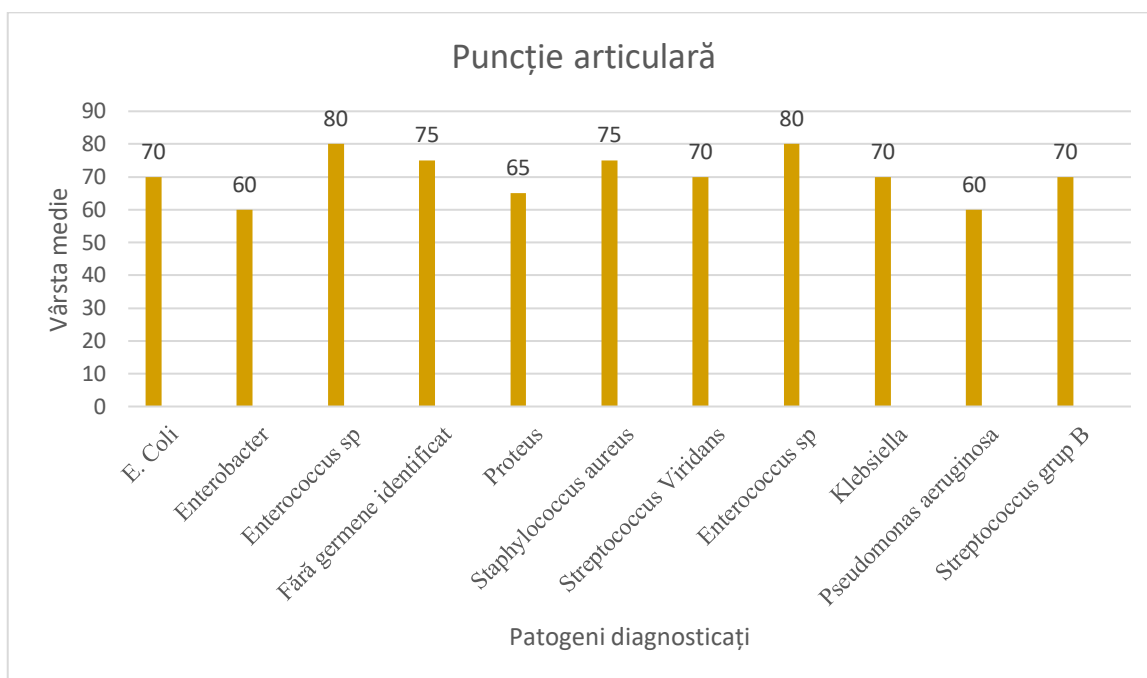


Figura 1. Distribuția tipurilor de microorganisme identificate prin puncție articulară – Grupul A

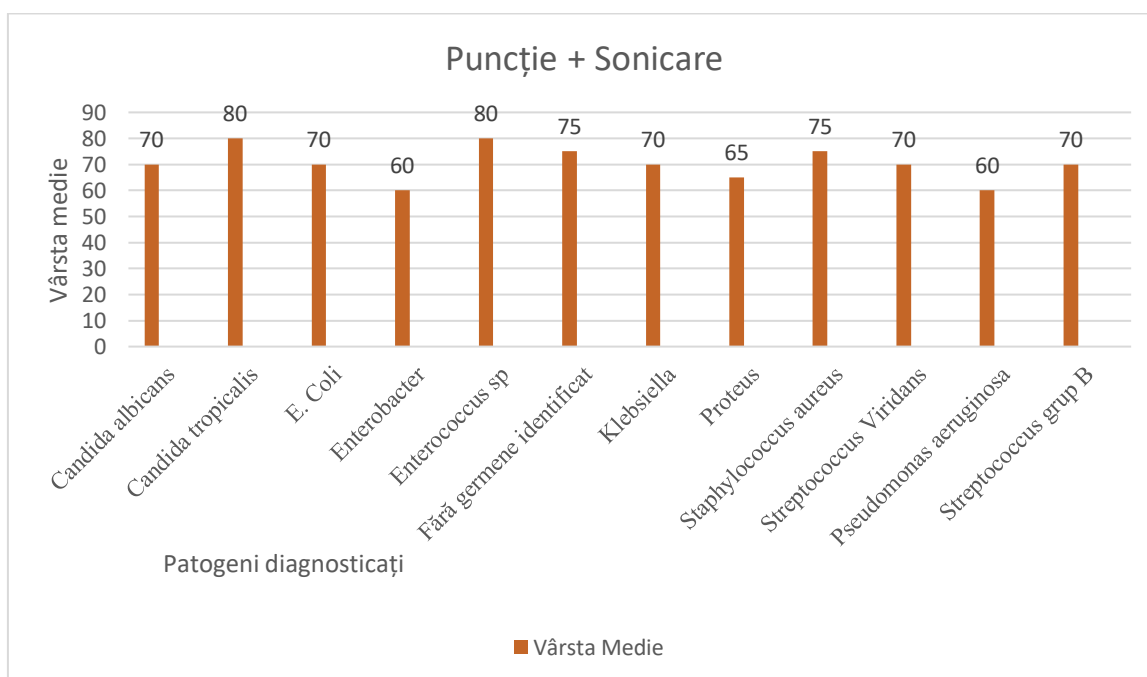


Figura 2. Distribuția tipurilor de microorganisme identificate prin puncție articulară și sonicare – Grupul A

Graficele 1 și 2 arată distribuția pe vârste a lotului denumit Grupul A, de pacienți diagnosticați prin puncție și sonicare. Distribuția similară la anumite vârste, cuprinse între

50-70 de ani, sugerează că ambele metode de diagnostic sunt eficiente în detectarea infecțiilor la aceste grupe de vârstă și, totodată, că prevalența infecțiilor periprotetice este la fel de crescută în aceste categorii de vârstă.

Prevalențele calculate pentru metoda de diagnostic prin puncție articulară arată că Cocii Gram-pozitivi aerobi sunt cei mai frecvenți agenți patogeni, cu o prevalență de 40.63%, urmați de pacienți fără germene identificat, la care prevalența este de 34.38%. Pe de altă parte, agenții patogeni precum *Staphylococcus lentus*, *Corynebacterium* și ciupercile din genul *Candida* au prevalențe nule.

În contrast sonicarea pare să fie mai eficientă în detectarea infecțiilor la anumite grupe de vârstă, precum 75 și 81 de ani. În urma analizei prevalenței infecțiilor diagnosticate prin puncție plus sonicare, s-a constatat că Cocii Gram-pozitivi aerobi sunt cei mai frecvent identificați agenți patogeni, cu o prevalență de 57.81%. Bacilii Gram-negativi aerobi au reprezentat 31.25%. Sonicarea s-a dovedit eficientă și în detectarea patogenilor mai puțin comuni, cum ar fi *Enterococcus species* cu o prevalență de 7.81%, și fungii din genul *Candida* (inclusiv *Candida albicans* și *Candida tropicalis*), fiecare având o prevalență de 1.56%.

Distribuția arată un vârf la vârsta de 80 de ani în cazul pacienților la care s-a folosit ca metodă de detecție a infecțiilor periprotetice puncția articulară, indicând o utilizare frecventă a acestei metode la pacienți mai în vârstă. În schimb, cea din urmă metodă prezintă o concentrare la vârstele de 75 și 80 de ani, sugerând o eficiență crescută în detectarea infecțiilor periprotetice la pacienții vârstnici, folosind și sonicare. În cazul tinerilor, puncția articulară pare să fie utilizată mai frecvent la pacienții tineri comparativ cu sonicarea.

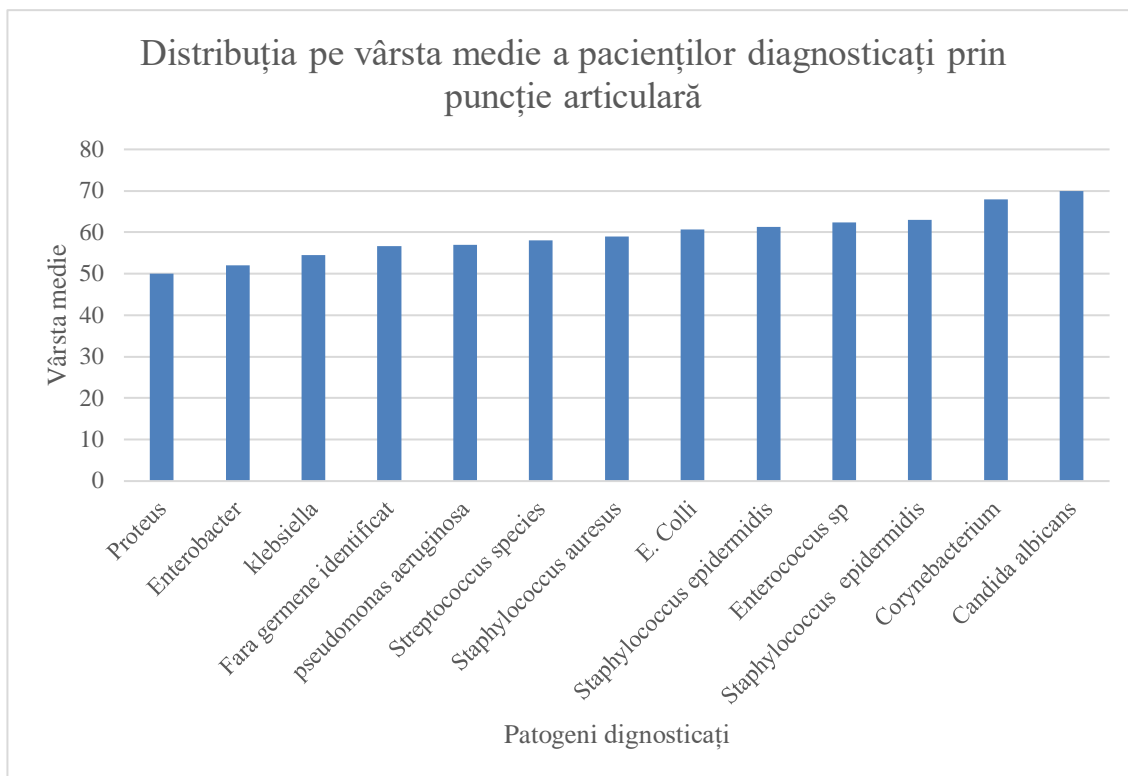


Figura 3 Distribuția pe vârstă medie a pacienților diagnosticați prin puncție articulară – grupul B

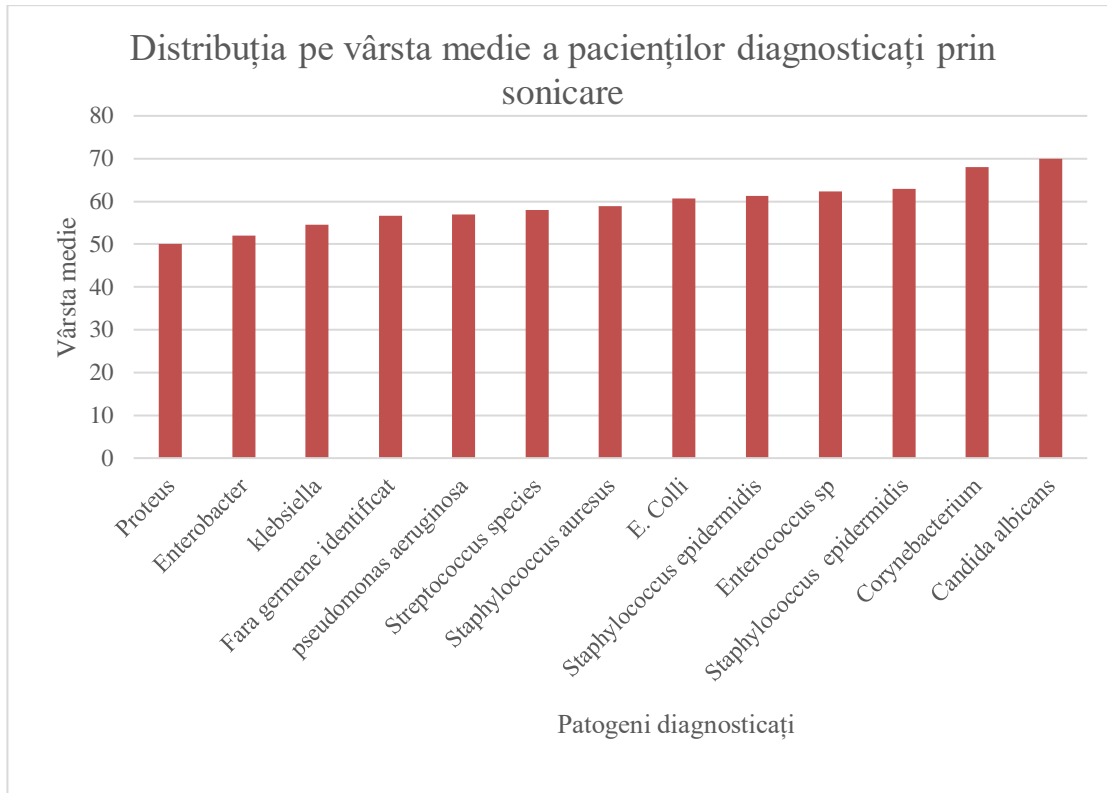


Figura 4 Distribuția pe vârstă medie a pacienților diagnosticați prin puncție articulară și sonicare – grupul B

Graficele 3 și 4 ilustrează distribuția pe vârste a lotului de pacienți din Grupul B, diagnosticați prin puncție articulară și, respectiv prin sonicare. Distribuția similară în intervalul de vârstă 55-75 de ani sugerează că ambele metode de diagnostic sunt eficiente în detectarea infecțiilor periprotetice la aceste grupe de vârstă, reflectând o prevalență crescută a infecțiilor în acest segment al populației.

Prevalențele calculate pentru metoda de diagnostic prin puncție articulară arată că patogenii aerobi Gram-pozitivi, în special *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis*, sunt cei mai frecvenți agenți patogeni, cu prevalențe notabile. Pe de altă parte, agenții patogeni precum *Corynebacterium* și ciupercile din genul *Candida* au avut prevalențe scăzute, sugerând o prezență rară în acest context specific.

Sonicarea s-a dovedit a fi eficientă și în detectarea patogenilor mai puțin comuni, cum ar fi *Enterococcus species* și ciupercile din genul *Candida*, fiecare având o prevalență notabilă, deși mai redusă comparativ cu agenții patogeni majori. De asemenea, *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.* au prezentat prevalențe semnificative, subliniind diversitatea agenților patogeni care pot fi detectați prin această metodă.

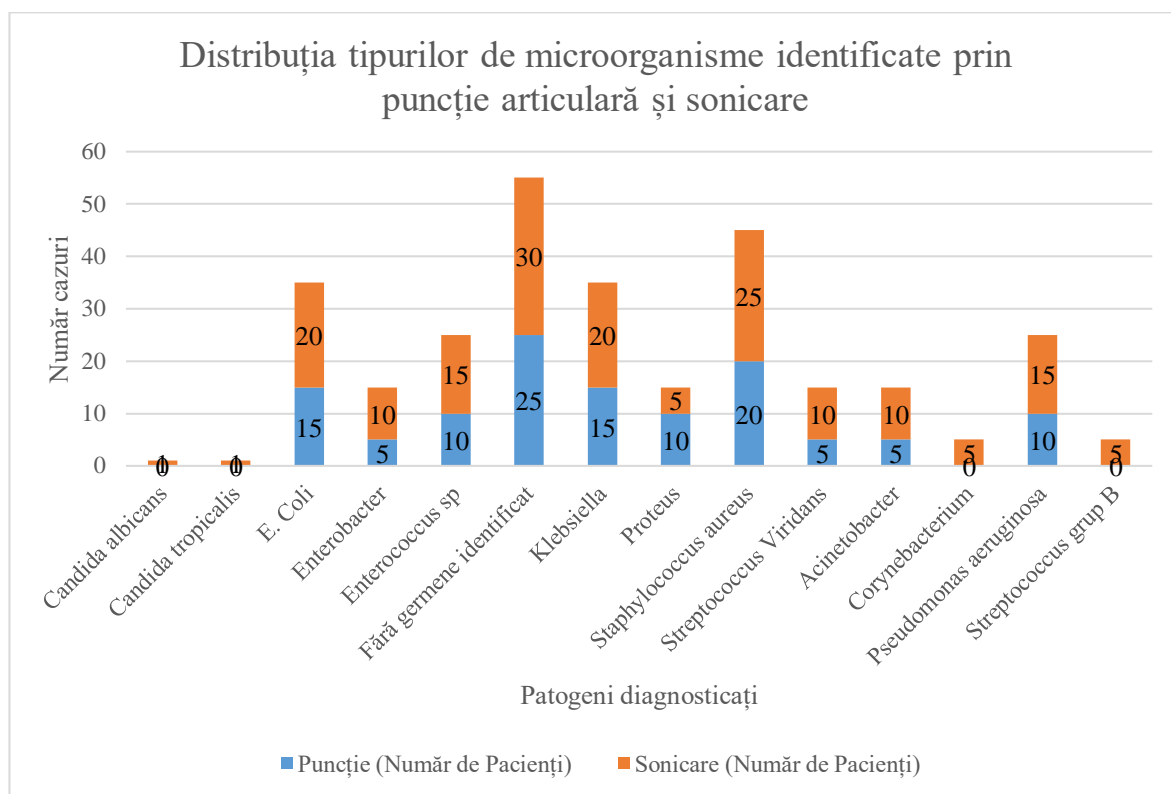


Figura 5 Distribuția tipurilor de microorganisme identificate prin puncție articulară și sonicare – grupul A

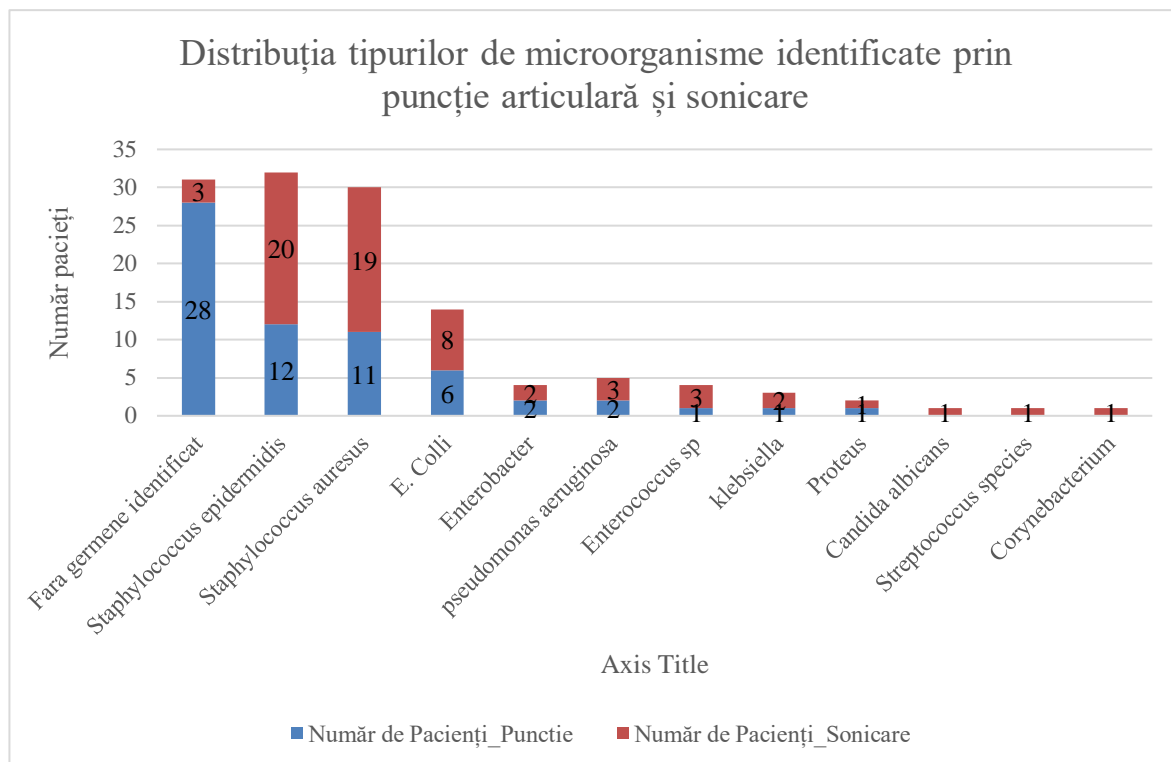


Figura 6 Distribuția tipurilor de microorganisme identificate prin puncție articulară și sonicare – grupul B

Graficele 5 și 6 arată distribuția tipurilor de microorganisme identificate prin puncție articulară și sonicare pentru grupul A și grupul B de pacienți.

Staphylococcus epidermidis este bacteria cel mai frecvent identificată în ambele metode, dar cu procente ușor diferite: 23.44% în puncție și 31.25% în sonicare. o

Staphylococcus aureus este mai frecvent detectat în sonicare (14.06%) comparativ cu puncția (9.38%), sugerând o sensibilitate mai mare pentru sonicare în cazul acestui germene. La pacienții diagnosticați prin puncție articulară, 32.81% dintre probe nu au identificat niciun microorganism specific, ceea ce sugerează limitări ale acestei metode în detectarea unor germeni. În contrast, la pacienții diagnosticați prin sonicare, procentul de probe fără germene identificat este de 20%, ceea ce indică o sensibilitate mai mare a sonicii în identificarea microorganismelor. Alte bacterii gram-negative, cum ar fi E. coli și Klebsiella, sunt prezente în ambele metode, dar din nou se observă diferențe în prevalență. E. coli reprezintă 7.81% în cazul puncției articulare, comparativ cu aproximativ 7% prin sonicare.

Analiza statistică a fost efectuată pentru a compara distribuția germenilor identificați prin puncție articulară și sonicare în Grupul B (figura 6.14), utilizând testul Chi-pătrat. Rezultatele au indicat o valoare a Chi-pătratului (χ^2) de 29.25, asociată cu o p-valoare de 0.0036. Această p-valoare, semnificativă statistic la un nivel de semnificație de

0.05, sugerează existența unor diferențe relevante între distribuțiile germenilor identificate prin cele două metode.

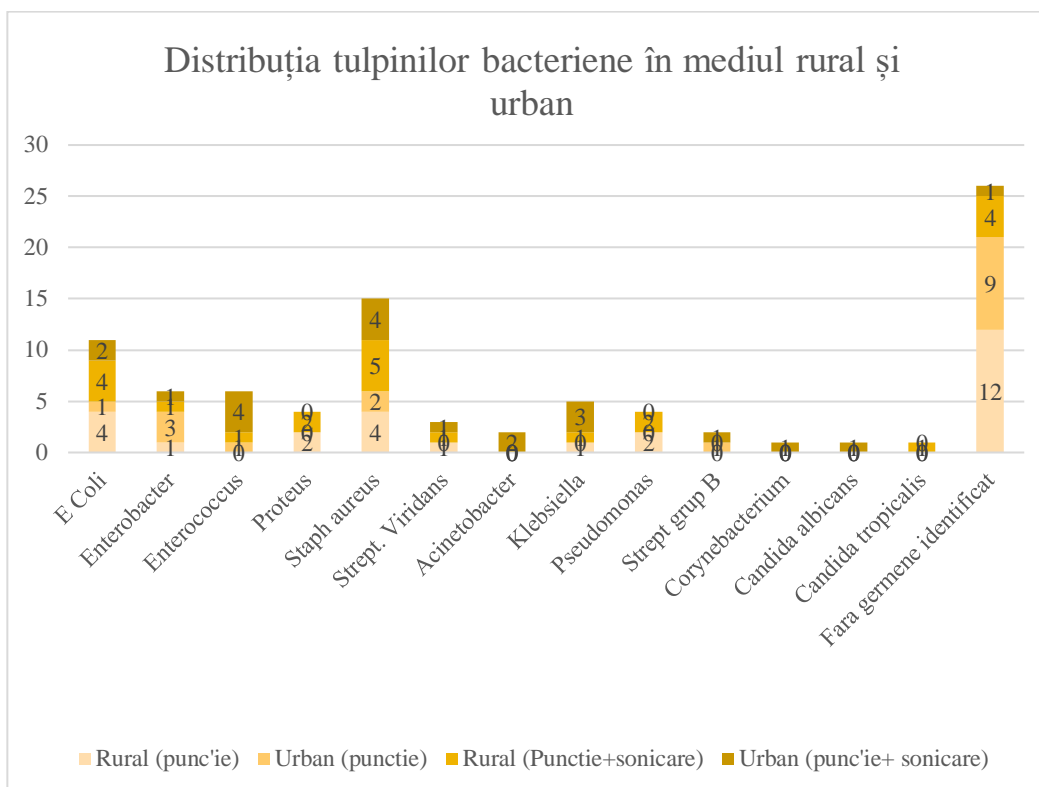


Figura 7 Distribuția tulpinilor bacteriene în mediul rural și urban la pacienții cu puncție articulară și sonicare – grupul A

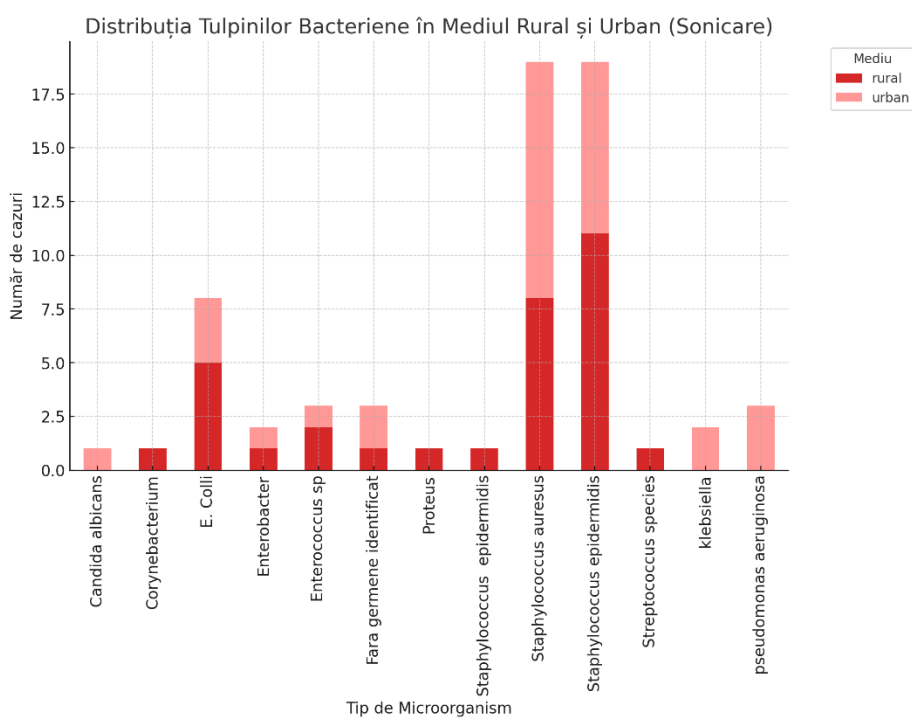


Figura 8 Distribuția tulpinilor bacteriene în mediul rural și urban la pacienții cu puncție articulară și sonicare – grupul B

În cazul pacienților diagnosticați prin puncție articulară, distribuția tulpinilor bacteriene în mediul rural arată o predominanță a bacteriilor precum *Staphylococcus coagulase negativ*, *Staphylococcus aureus* și *E. coli*. În mediul urban, distribuția este mai diversificată, dar *Staphylococcus coagulase negativ* și *Staphylococcus aureus* rămân predominante. Pentru pacienții diagnosticați prin sonicare, distribuția tulpinilor bacteriene în mediul rural arată o diversitate mai mare de microorganisme. În mediul urban, distribuția bacteriilor este mai uniformă, cu prezența notabilă a bacteriilor gram-negative precum *E. coli* și *Klebsiella*, dar și a fungilor din familia *Candida*. Comparând cele două metode de diagnostic, sonicarea se dovedește a fi mai eficientă în identificarea unei game mai largi de microorganisme, inclusiv funghi. Procentul de probe fără germene identificat este mai mic la sonicare, ceea ce sugerează o sensibilitate mai mare și o capacitate mai bună de a detecta bacterii și funghi patogeni.

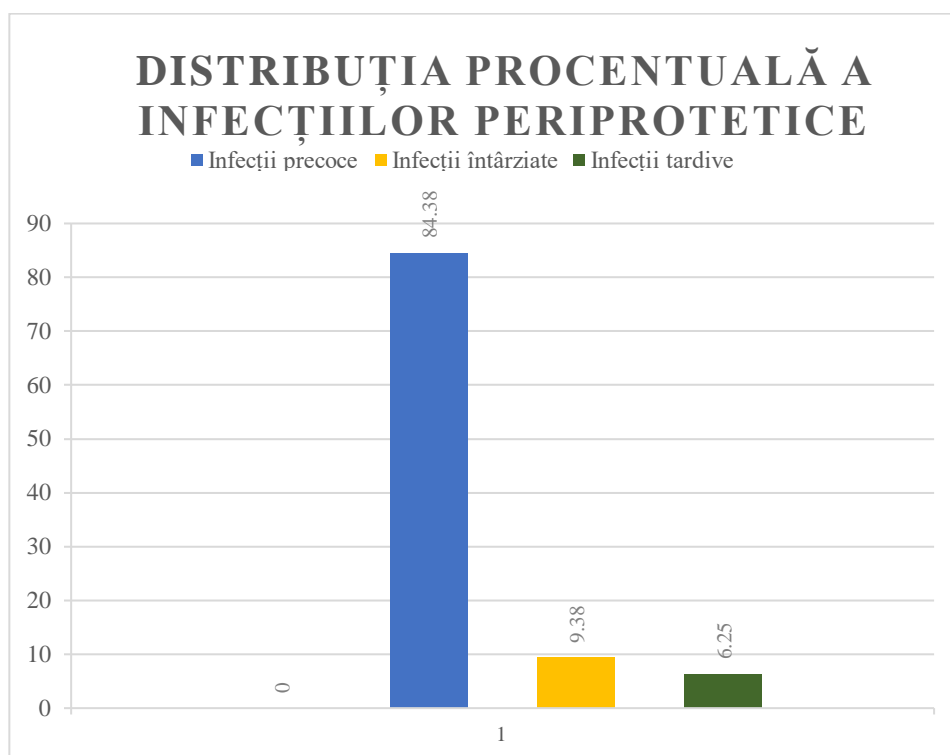


Figura 9 Distribuția procentuală a infecțiilor precoce, întârziate și tardive

Figura 9 ilustrează distribuția procentuală a cazurilor de infecții periprotetice, acestea fiind împărțite în trei categorii principale: infecții precoce, infecții întârziate și

infecții tardive. Infecțiile precoce reprezintă cea mai mare proporție dintre toate cazurile, constituind 84.38% din total. Aceste infecții apar în primele trei luni postoperator. Infecțiile întârziate, care apar între 3 și 12 luni după operație, reprezintă 9.38% din cazuri. Aceste infecții pot fi mai greu de diagnosticat și tratat. Infecțiile tardive, care apar la mai mult de un an după implantarea protezei, constituie 6.25% din cazuri. Aceste infecții sunt adesea legate de diseminarea hematogenă a bacteriilor din alte focare de infecție din corp. Distribuția procentuală evidențiază faptul că infecțiile precoce sunt cele mai comune.

În concluzie, sonicarea demonstrează o eficacitate și precizie superioară în diagnosticarea infecțiilor periprotetice, prin detectarea unei game mai largi de microorganisme, inclusiv a celor anaerobe și a tulpinilor dificil de identificat. Diagnosticul precis obținut prin sonicare permite inițierea unui tratament antibiotic targetat, reducând necesitatea tratamentelor empirice și scăzând riscul de recidivă a infecțiilor. Prin facilitarea unei evaluări mai precise a sensibilității bacteriilor la antibiotice, sonicarea contribuie la utilizarea rațională a antibioticelor și la limitarea dezvoltării rezistenței bacteriene. Sonicarea oferă date mai precise pentru monitorizarea inflamației și ajustarea tratamentului, îmbunătățind astfel managementul infecțiilor periprotetice și rezultatele clinice ale pacienților. Utilizarea sonicării în combinație cu tratamentele chirurgicale și de reabilitare poate îmbunătăți semnificativ prognosticul pacienților și calitatea vieții acestora.

Aceste concluzii subliniază necesitatea adoptării pe scară largă a metodei de diagnostic prin sonicare în practica clinică, pentru a asigura o diagnosticare și o gestionare mai eficientă a infecțiilor periprotetice.

6.4 Discuții

Infecțiile periprotetice reprezintă o provocare majoră în ortopedie, având un impact semnificativ asupra pacienților și a sistemului de sănătate. Sonicarea este o tehnologie inovatoare care îmbunătățește diagnosticarea acestor infecții prin disocierea biofilmelor bacteriene și eliberarea microorganismelor pentru o identificare mai precisă. Studiile arată că sonicarea detectează o varietate mai mare de bacterii, inclusiv tulpini dificil de identificat și bacterii anaerobe, oferind o imagine mai completă a germenilor implicați în infecțiile periprotetice.

Analiza comparativă între sonicare și puncția articulară simplă relevă superioritatea sonicării în detectarea infecțiilor la pacienții de toate vârstele și din diferite medii. Sonicarea se corelează mai bine cu markerii inflamatori precum CRP, VSH,

leucocitele și fibrinogenul, sugerând o capacitate superioară de detectare a infecțiilor severe.

Sonicarea permite inițierea unui tratament antibiotic țintit, reducând riscul de recidivă și prevenind dezvoltarea rezistenței bacteriene. De asemenea, îmbunătățește supraviețuirea pacienților și reduce necesitatea intervențiilor chirurgicale repetate, oferind un prognostic mai bun pe termen lung.

Implementarea pe scară largă a sonicării în practica clinică ar putea standardiza diagnosticul infecțiilor periprotetice, îmbunătățind semnificativ calitatea îngrijirii pacienților și reducând costurile asociate tratamentelor prelungite și complicațiilor.

Capitolul 7. Compararea metodelor de diagnostic în detectarea infecțiilor periprotetice: evaluarea acurateței și eficacității diferitelor metode de diagnostic microbiologic și imagistic

7.1. Introducere

Infecțiile periprotetice reprezintă complicații severe și complexe ale artroplastiei totale de genunchi și șold, conducând la durere intensă, pierderea funcției articulare și necesitatea unor intervenții chirurgicale suplimentare, cum ar fi reviziile protetice. Aceste infecții afectează profund sănătatea fizică, calitatea vieții și starea psihologică a pacienților. Incidența infecțiilor variază între 1-2% pentru artroplastia primară, dar poate ajunge la 5-10% în cazul reviziilor protetice. Diagnosticul precoce și precis este esențial pentru prevenirea complicațiilor severe și asigurarea unui tratament eficient. Metodele de diagnostic includ abordări clinice, microbiologice și imagistice, fiecare cu avantaje și limitări specifice.

În ultimele decenii, metodele de diagnostic microbiologic și imagistic au evoluat semnificativ. Cultura bacteriană tradițională, deși considerată standardul de aur, are limitări precum sensibilitatea scăzută în infecțiile cronice și timpul îndelungat necesar pentru obținerea rezultatelor. Metodele avansate, cum ar fi sonicația implanturilor și reacția în lanț a polimerazei (PCR), oferă avantaje în termeni de sensibilitate și specificitate, dar necesită echipamente specializate și expertiză. Metodele imagistice, inclusiv radiografia standard, scintigrafia osoasă, rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia cu emisie de pozitroni - tomografia computerizată (PET-CT), sunt esențiale pentru evaluarea extinderii infecției și planificarea tratamentului chirurgical.

Diagnosticarea corectă și rapidă este crucială pentru ghidarea deciziilor terapeutice și optimizarea rezultatelor clinice. Identificarea precoce a agenților patogeni și evaluarea extensiei infecției permit intervenții chirurgicale mai eficiente și tratamente antibiotice mai bine țintite. Alegerea între revizia într-un singur stadiu și revizia în două stadii depinde în mare măsură de diagnosticarea corectă a infecției și de evaluarea condițiilor clinice ale pacientului. Această meta-analiză compară acuratețea și eficacitatea diferitelor metode de diagnostic microbiologic și imagistic, oferind o sinteză comprehensivă pentru sprijinirea deciziilor clinice și îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienți.

7.2. Material și metodă

În cadrul acestei lucrări, vom aborda următoarele aspecte:

1. Metode de diagnostic microbiologic: Vom discuta despre cultura bacteriană, sonicația implanturilor și PCR, evaluând avantajele și limitările fiecărei metode.
2. Metode de diagnostic imagistic: am analizat radiografia standard, scintigrafia osoasă, RMN și PET-CT, subliniind aplicabilitatea și eficacitatea lor în contextul infecțiilor periprotetice.
3. Compararea metodelor de diagnostic: am comparat direct metodele microbiologice și imagistice, folosind date din articole relevante pentru a evalua acuratețea și eficacitatea lor relative.
4. Implicații clinice și recomandări: Vom discuta implicațiile practice ale rezultatelor noastre și vom formula recomandări pentru clinicieni, bazate pe cele mai bune dovezi disponibile.

Importanța studiului

Studiile comparative demonstrează eficacitatea variatelor strategii de tratament pentru infecțiile periprotetice. Studiul a arătat că revizia într-un singur stadiu (one-stage) poate fi la fel de eficientă ca revizia în două stadii (two-stage) pentru artroplastia totală de genunchi infectată, dacă pacienții sunt atent selectați. Diagnosticarea precisă și monitorizarea postoperatorie sunt cruciale pentru rezultate clinice optime. Meta-analiza își propune să evalueze cuprinzător metodele de diagnostic microbiologic și imagistic, pentru a îmbunătăți practicile clinice și rezultatele pacienților. Abordarea multimodală combinând metode microbiologice și imagistice poate optimiza deciziile terapeutice, reducând costurile și stresul chirurgical. Viitoarele cercetări ar trebui să se concentreze pe studii multicentrice randomizate pentru a stabili ghiduri clare privind diagnosticarea și tratamentul infecțiilor periprotetice.

Obiectivul studiului

Infecțiile periprotetice sunt o provocare majoră în domeniul ortopediei, cu un impact semnificativ asupra pacienților și a sistemului de sănătate. Diagnosticul precoce și precis al acestor infecții este esențial pentru a asigura tratamente eficiente și pentru a preveni complicațiile severe. Având în vedere complexitatea și importanța acestei problematice, obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua și compara acuratețea și eficacitatea diferitelor metode de diagnostic microbiologic și imagistic în detectarea infecțiilor periprotetice.

Designul studiului

Această meta-analiză a fost realizată pentru a evalua și compara acuratețea și eficacitatea diferitelor metode de diagnostic microbiologic și imagistic în detectarea infecțiilor periprotetice. Am urmat liniile directoare PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) pentru a asigura rigoarea și transparența procesului de revizuire .

Pentru a realiza o revizuire sistematică și a identifica toate studiile relevante, am efectuat o căutare comprehensivă în următoarele baze de date: PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar.

Criteriile de includere

1. Tipul studiului: Studii clinice randomizate, studii observaționale și studii de cohortă care au evaluat metode de diagnostic microbiologic și imagistic pentru infecțiile periprotetice.
2. Populația studiului: Pacienți supuși artroplastiei totale de genunchi sau șold cu suspiciune sau confirmare de infecție periprotetică.
3. Metode de diagnostic: Evaluarea metodelor microbiologice (cultura bacteriană, sonicația implanturilor, PCR) și imagistice (radiografie standard, scintigrafie osoasă, RMN, PET-CT).
4. Rezultate raportate: Studii care au furnizat date suficiente pentru calcularea sensibilității, specificității, valorii predictive pozitive (VPP) și valorii predictive negative (VPN).

Criterii de excludere

1. Tipul studiului: Studii de caz și serii de cazuri fără grupuri de control, care nu oferă date comparative suficiente.
2. Calitatea datelor: Studii cu date incomplete sau insuficiente pentru analiza statistică, care nu permit calcularea indicatorilor de performanță diagnostici.

3. Limba: Studii publicate în alte limbi decât engleza, pentru a asigura coerența și accesibilitatea analizei.

4. Populația studiului: Studii care nu au inclus pacienți cu artroplastie totală de genunchi sau șold, pentru a menține specificitatea meta-analizei.

7.3 Rezultate

După aplicarea criteriilor de incluziune și excludere și procesul de selecție a studiilor, am inclus în total 25 de studii în această meta-analiză. Aceste studii au evaluat diverse metode de diagnostic microbiologic și imagistic pentru detectarea infecțiilor periprotetice.

Caracteristicile studiilor

1. Studii de diagnostic Microbiologic:

- Cultura bacteriană: 10 studii, evaluând sensibilitatea și specificitatea culturii bacteriene în identificarea agenților patogeni din infecțiile periprotetice
- Sonicația implanturilor: 7 studii, analizând eficacitatea sonicației în compararea cu metodele tradiționale de cultură .
- PCR (Reacția în Lanț a Polimerazei): 5 studii, investigând rolul PCR în diagnosticarea rapidă a infecțiilor.

2. Studii de Diagnostic Imagistic:

- Radiografie standard: 6 studii, evaluând utilitatea radiografiei în detectarea semnelor precoce ale infecțiilor.
- Scintigrafie Osoasă: 5 studii, analizând sensibilitatea și specificitatea scintigrafiei osoase.
- RMN (Rezonanța Magnetică Nucleară): 8 studii, investigând capacitatea RMN de a oferi imagini detaliate ale țesuturilor moi și structurilor osoase.
- PET-CT (Tomografie cu Emisie de Pozitroni - Tomografie Computerizată): 4 studii, evaluând eficacitatea PET-CT în detectarea activității metabolice crescute asociate infecțiilor.

7.4. Discuții

PET-CT a demonstrat cele mai bune performanțe în această meta-analiză, având atât sensibilitate, cât și specificitate de 92.5%. Aceasta sugerează că PET-CT nu doar identifică corect pacienții cu infecții periprotetice, dar și minimizează numărul de rezultate

fals pozitive. Eficacitatea PET-CT poate fi atribuită capacității sale de a detecta activitatea metabolică crescută asociată infecțiilor, oferind astfel o imagine clară și precisă a zonelor afectate.

Sonicația implanturilor a arătat, de asemenea, performanțe remarcabile, cu o sensibilitate de 85% și specificitate de 97.5%. Această metodă este deosebit de utilă pentru detectarea bacteriilor din biofilme, care sunt adesea dificil de identificat prin metode tradiționale. Sensibilitatea ridicată indică o probabilitate mare de a detecta infecțiile, în timp ce specificitatea aproape perfectă reduce semnificativ riscul de rezultate fals pozitive .

Recomandări pentru cercetări viitoare

Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe realizarea de studii clinice randomizate și multicentrice pentru a evalua performanța comparativă a metodelor de diagnostic în diverse populații de pacienți. De asemenea, ar fi util să se dezvolte protocoale standardizate pentru diagnosticarea infecțiilor periprotetice, pentru a reduce variabilitatea între studiile clinice și a îmbunătăți comparabilitatea rezultatelor.

Această meta-analiză evidențiază importanța utilizării metodelor moderne de diagnostic în detectarea infecțiilor periprotetice. PET-CT și sonicația implanturilor s-au dovedit a fi cele mai eficiente metode, oferind valori ridicate pentru sensibilitate și specificitate. Integrarea acestor metode în practica clinică poate îmbunătăți considerabil rezultatele pacienților, asigurând un diagnostic precoce și precis și permițând inițierea promptă a tratamentului adecvat.

7.5. Ghid pentru Pacienți: Monitorizarea și Urmărirea Postoperatorie pentru Detectarea Precoce a Infecțiilor

După o intervenție chirurgicală de protezare (șold, genunchi), este esențial să fii vigilent și să urmezi anumite măsuri și recomandări pentru a identifica rapid orice semne de infecție. Infecțiile periprotetice, dacă nu sunt tratate prompt, pot duce la complicații grave. Iată un ghid cu pașii pe care trebuie să îi urmezi și semnele la care trebuie să fii atent:

1. Monitorizarea stării generale

- **Febră:** O temperatură corporală peste 38°C care persistă mai mult de 24-48 de ore postoperator ar trebui raportată imediat medicului.
- **Stare de slăbiciune generală:** Oboseala extremă, pierderea apetitului sau senzația generală de boală pot fi semne ale unei infecții.

2. Inspectarea locului de intervenție

- **Eritem și umflare:** Urmărește orice creștere a roșeții, umflării sau senzației de căldură în jurul zonei operate. Acestea pot indica inflamație sau infecție.
- **Drenaj:** Dacă observi scurgeri de lichid de la nivelul inciziei care sunt galbene, verzi, sau au un miros neplăcut, contactează imediat medicul.
- **Durere:** Durerea este normală după operație, dar dacă observi o creștere bruscă a intensității durerii sau dureri care nu se ameliorează cu analgezicele prescrise, ar putea fi un semn de infecție.

3. Îngrijirea inciziei

- **Păstrează incizia curată și uscată:** Urmează instrucțiunile medicului cu privire la schimbarea pansamentelor și igiena locului de incizie.
- **Evită activitățile care ar putea afecta incizia:** Evită ridicarea greutăților, mișcărilor bruște sau frecarea zonei operate.

4. Simptome respiratorii sau urinare

- **Tuse persistentă, dificultăți de respirație:** Acestea ar putea indica o infecție sistemică sau o complicație postoperatorie.
- **Dureri sau dificultăți la urinare:** Infecțiile tractului urinar pot apărea și pot agrava starea generală.

5. Raportează imediat medicului orice simptom suspect

- **Nu amâna consultul medical:** Dacă ai orice dubiu legat de simptomele pe care le experimentezi, este esențial să contactezi medicul cât mai curând posibil. Infecțiile periprotetice necesită intervenție rapidă pentru a preveni deteriorarea protezei și alte complicații.

6. Programarea vizitelor regulate la medic

- **Consultații postoperatorii:** Respectă toate programările stabilite pentru a asigura monitorizarea corectă a vindecării și a detectării oricărui semn precoce de infecție.
- **Teste de control:** Uneori, medicul poate recomanda analize de sânge sau imagistică suplimentară pentru a monitoriza procesul de vindecare.

7. Menține o comunicare deschisă cu echipa medicală

- **Întrebări și clarificări:** Nu ezita să ceri clarificări despre simptomele pe care le observi sau despre pașii de urmat în îngrijirea postoperatorie.

Acest ghid este conceput pentru a te ajuta să monitorizezi eficient recuperarea postoperatorie și să detectezi precoce eventualele complicații. O comunicare promptă cu medicul tău poate face diferența între o recuperare reușită și complicații grave.

7.6. Algoritm de diagnostic al infecțiilor periprotetice (PJI)

Acesta meta-analiza ne-a ajutat în crearea unui algoritm de diagnostic al infecțiilor periprotetice (PJI) care să fie eficient și aplicabil în practică, este important să integrăm cele mai recente ghiduri și recomandări din literatura medicală. Iată un algoritm propus bazat pe cele mai recente cercetări și practici clinice:

- **Evaluare clinică inițială:**
- **Simptome și semne clinice:** Evaluarea pacientului pentru durere persistentă, tumefiere, căldură locală, și eritem în jurul protezei. Prezența unui tract sinusal sau drenaj poate fi un indiciu clar al infecției.

2. Testele serologice inițiale:

- **VSH, proteina C reactivă, Fibrinogen, Leucocite:**
 - Dacă probele inflamatorii sunt crescute, suspiciunea de infecțiilor periprotetice este ridicată. Acești markeri inflamatori sunt primii pași în algoritm, având o sensibilitate bună pentru detectarea infecțiilor periprotetice.

3. Aspirarea articulației:

- **Artrocentoza:** Dacă testele serologice sunt pozitive sau dacă există o suspiciune clinică puternică de infecțiilor periprotetice, se recomandă aspirarea articulației afectate.
- **Analiza lichidului sinovial:** Evaluarea numărului de leucocite sinoviale, a procentului de neutrofile (PMN), și efectuarea culturilor microbiene. Recent, analiza cu alfa-defensine a demonstrat o sensibilitate ridicată pentru infecțiilor periprotetice și poate fi inclusă dacă este disponibilă.

4. Teste imagistice:

- **Imagistică avansată:** Radiografia simplă poate evidenția semne indirecte de infecție, dar pentru suspiciuni ridicate se poate recurge la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) pentru a detecta colecții lichidiene sau modificări osoase subtile.

5. Biopsia tisulară și cultura țesutului periprotetic:

- **Biopsie:** În cazul în care testele precedente nu sunt concludente, se poate recurge la biopsia țesuturilor periprotetice pentru a identifica agentul patogen. Aceasta este importantă în special pentru diagnosticarea infecțiilor cu funghi sau bacterii cu creștere lentă.

6. Considerații speciale pentru funghi:

- În cazurile în care sunt detectați funghi (cum ar fi *Candida* spp.), este esențială evaluarea suplimentară și personalizarea tratamentului antifungic. Infecțiile fungice pot fi subdiagnosticate dacă se bazează doar pe culturile bacteriene standard, iar sonicarea sau tehnici moleculare avansate pot fi necesare pentru o identificare corectă.

7. Diagnostic diferențial:

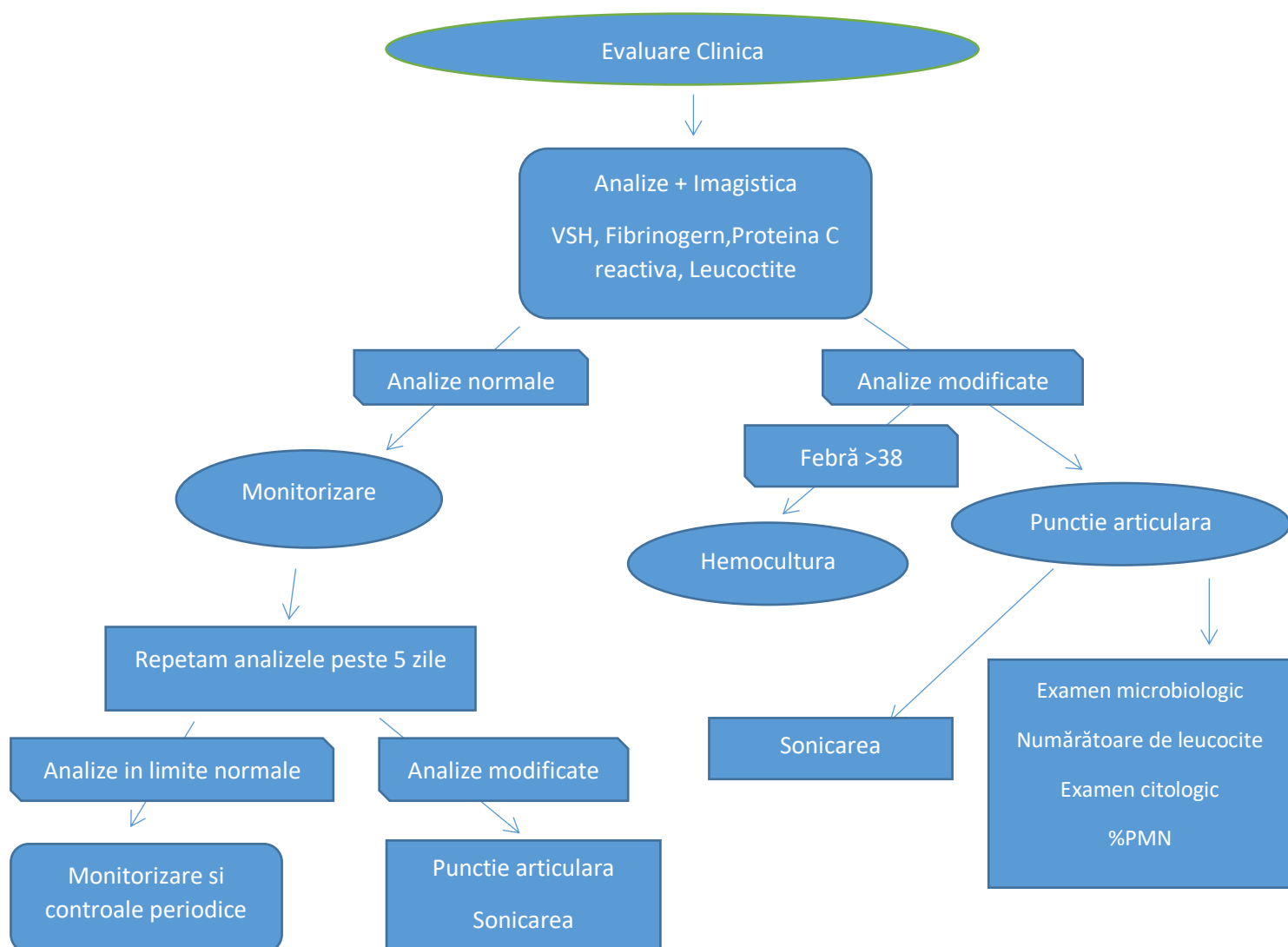
- Înainte de a confirma diagnosticul de infecție periprotetică trebuie excluse alte cauze posibile ale simptomatologiei.

Implementare în practică

Algoritmul trebuie adaptat la resursele disponibile în fiecare unitate medicală. De exemplu, nu toate centrele au acces la teste avansate cum ar fi alfa-defensina sau analizele genetice. Este esențială formarea continuă a personalului medical pentru a se menține la curent cu noile tehnici de diagnostic.

Acest algoritm oferă un cadru sistematic pentru diagnosticarea infecțiilor periprotetice, integrând atât testele clasice, cât și tehnologiile moderne, și poate fi ajustat în funcție de specificul fiecărui caz și disponibilitatea resurselor [104-121].

Algoritm de diagnostic al infectiilor periprotetice (PJI).



Propun spre utilizarea în cazul infecțiilor periprotetice, acest ghid de management terapeutic adaptat conform Ghidului pentru prevenirea și limitarea AMR și IAAM de la Institutul Național de Boli Infecțioase “Matei Balș”. Acest ghid este conceput pentru a oferi medicilor un set clar și bine definit de proceduri terapeutice, bazate pe cele mai recente dovezi și bune practici, pentru a asigura un tratament eficient și prompt al infecțiilor periprotetice [41, 13, 47, 61, 99, 103].

Principii generale ale utilizării judicioase a antibioticelor

1. Terapie țintită: Utilizarea protocoalelor adaptate la profilurile actuale de rezistență bacteriană este esențială.
2. Consultarea specialiștilor în boli infecțioase: În cazurile complexe în care protocoalele standard nu sunt aplicabile, consultarea unui specialist este vitală.
3. Program de stewardship al antibioticelor: Implementarea unui astfel de program în spitale poate avea un impact major asupra prescripțiilor de antibiotice, reducând emergența rezistenței microbiene și costurile asociate.

Profilaxia antibiotică perioperatorie

Infecțiile postoperatorii sunt unele dintre cele mai frecvente infecții asociate asistenței medicale. Profilaxia antibiotică perioperatorie are ca scop prevenirea multiplicării germenilor colonizatori care pot determina infecții în urma intervențiilor chirurgicale. Indicații pentru profilaxia antibiotică:

1. Se indică profilaxia antibiotică pentru intervențiile chirurgicale din clasele II-III (chirurgie curat-contaminată și contaminată).
2. Intervențiile curate nu necesită profilaxie, iar cele infectate impun tratament și nu profilaxie.

Parametrii profilaxiei antibiotice perioperatorii:

Momentul administrării: Antibioticul trebuie administrat cu 30-60 minute înainte de operație pentru a atinge concentrații serice și tisulare eficiente.

Doza de antibiotic: Se administrează doza terapeutică standard, ajustată pentru pacienții cu greutate corporală mare.

Durata administrării: În general, profilaxia ar trebui să fie administrată doar atât cât este necesar pentru a asigura o concentrație eficientă pe durata intervenției.

Antibiotice utilizate: Se preferă antibioticele cu spectru cât mai îngust, cum ar fi cefalosporinele de generația I sau II, pentru a reduce riscul de selectare a tulpinilor rezistente și de infecții cu *Clostridioides difficile*.

Tratamentul infecțiilor periprotetice

Diagnosticul infecțiilor periprotetice: Identificarea precoce a infecției este crucială pentru succesul tratamentului. Se recomandă evaluări clinice și paraclinice amănunțite, inclusiv culturi bacteriene și teste de imagistică.

Strategii terapeutice:

1. Debridarea și menținerea protezei: Aceasta este o opțiune pentru infecțiile acute sau pentru cele cauzate de bacterii sensibile la antibiotice.
2. Îndepărtarea protezei și înlocuirea în două etape: Acest protocol este recomandat în cazurile de infecții cronice sau când sunt implicate bacterii rezistente.
3. Terapia antibiotică: Alegerea antibioticelor se bazează pe sensibilitatea bacteriană. Terapia intravenoasă este inițial recomandată, urmată de tratament oral prelungit.
 4. Monitorizarea și urmărirea post-tratament: Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne de recidivă a infecției, iar tratamentul antibiotic poate fi ajustat în funcție de evoluția clinică și rezultatele culturilor.

7.7. Algoritm de Tratament pentru Infecțiile Periprotetice

1. Profilaxia Antibiotică Perioperatorie

Antibioticul preferat: **Cefuroxim** 1,5 g intravenos (iv), administrată cu 30-60 minute înainte de incizie. Pacienți cu greutate >120 kg: 3 g iv.

Alternative pentru pacienții cu alergii la beta-lactamine: **Clindamicină** doză adult: 600-900 mg iv, administrată cu 30-60 minute înainte de incizie.

Vancomicină doză adult: 1 g iv (1,5 g la pacienții cu greutate >80 kg) administrată în perfuzie lentă (minim 60 minute).

*Readministrarea antibioticelor: **Cefazolină**: dacă intervenția chirurgicală durează mai mult de 4 ore sau există o pierdere semnificativă de sânge (>1500 ml), se poate readministra o doză de cefazolină.

2. Tratamentul Infecțiilor Periprotetice

A. Infecții acute (în primele 3-4 săptămâni postoperator):

- Debridare chirurgicală+ Lavaj+ Menținerea implantului + Antibioterapie (DAIR): Antibioterapie intravenoasă: **Cefuroxim 1,5 g iv** la fiecare 12 ore sau **Clindamicină**: 600-900 mg iv la fiecare 8 ore + **Vancomicină**: 1g la 12 ore (doza adaptată la funcția renală).
- Durata tratamentului: 2-6 săptămâni, în funcție de severitatea infecției și răspunsul la tratament, urmată de terapie antibiotică orală până la 6-12 săptămâni postoperator.
- Înlocuirea componentelor mobile (cap și insert pentru proteza de șold și insert în cazul protezei de genunchi).
- Indicația DAIR – germene cunoscut și proteza bine fixată

B. Infecțiile acute (între 4 și 12 săptămâni postoperator):

- Revizie într-o singură etapă + Antibioterapie iv.
- **Cefuroxim 1,5 g** iv la fiecare 12 ore sau **Clindamicină**: 600-900 mg iv la fiecare 8 ore + **Vancomicină**: 1g la 12 ore sau Linezolid 600mg la 12 ore.
- Indicația reviziei one-stage - pacient cu stare generală bună, germeni cunoscuți și sensibili la majoritatea antibioticelor, fără extensie în părțile moi.

SAU

- Revizie în două etape
- Etapa 1 - Îndepărtarea protezei infectate + debridare chirurgicală + Lavaj + Spacer cu antibiotic + Antibioterapie iv 3-6 săptămâni **Cefuroxim 1,5 g** iv la fiecare 12 ore sau **Clindamicină**: 600-900 mg iv la fiecare 8 ore + **Vancomicină**: 1g la 12 ore sau Linezolid 600mg la 12 ore urmată apoi de antibioterapie orală până la 8-12 săptămâni.
- Etapa 2 - Reimplantarea protezei după 8-12 săptămâni de tratament antibiotic intravenos, în absența semnelor clinice de infecție urmată de antibioterapie pentru încă 6 săptămâni.

Revizia în două etape este indicată atunci când nu cunoaștem germenele, când avem defecte osoase sau fracturi și când avem afectarea părților moi adiacente.

C. Infecții cronice (>3 luni post-operator) sau infecții asociate cu bacterii rezistente:

- Îndepărtarea protezei și înlocuirea în două etape:

Etapa 1: Îndepărtarea protezei infectate, debridare chirurgicală și montarea unui spacer cu antibiotic. Antibioterapie intravenoasă intensivă 3-6 săptămâni: **Vancomicină** 1g iv la 12 ore + un antibiotic activ împotriva bacteriilor Gram-negative: **Cefuroxim 1,5 g** iv la 12 ore sau **Meropenem**: 1 g iv la 8 ore (în cazuri severe sau cu implicare de bacterii multirezistente), urmată apoi de antibioterapie orală până la 8-12 săptămâni.

Etapa 2: Reimplantarea protezei după 8-12 săptămâni de tratament antibiotic, în absența semnelor clinice de infecție + Antibioterapie postimplantare

D. Terapie de întreținere:

- Terapie orală pe termen lung: (după finalizarea tratamentului iv) **Rifampicină**: 300-450 mg oral la fiecare 12 ore + un antibiotic oral activ împotriva stafilococilor: **Cotrimoxazol**: 960 mg oral la fiecare 12 ore **Doxiciclină**: 100 mg oral la fiecare 12 ore

3. Monitorizare și Ajustarea Tratatamentului

Monitorizarea funcției renale și a nivelurilor serice de vancomicină/glicopeptide, pentru ajustarea dozei. Evaluarea răspunsului clinic la tratament prin parametrii inflamatori (CRP, VSH, Fibrinogen) și eventual repetarea puncției articulare.

Capitolul 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

8.1 Concluzii

Această teză doctorală și-a propus să evalueze rolul sonicării în diagnosticul și tratamentul infecțiilor periprotetice, comparativ cu metodele tradiționale și moderne de diagnostic. Rezultatele obținute au demonstrat că sonicarea reprezintă o metodă inovatoare și eficientă în detectarea infecțiilor periprotetice, oferind avantaje semnificative în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea diagnosticului.

Infecțiile periprotetice constituie o problemă majoră în ortopedie, afectând calitatea vieții pacienților și crescând costurile asociate tratamentelor și spitalizărilor prelungite. Diagnosticul precis și rapid al acestor infecții este esențial pentru inițierea tratamentului adecvat și pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung. În acest context, sonicarea s-a dovedit a fi un instrument valoros, capabil să depășească limitările metodelor tradiționale de cultură bacteriană.

Studiul nostru a arătat că sonicarea are o sensibilitate de 85% și o specificitate de 97.5%, ceea ce o face superioară culturii bacteriene și altor metode tradiționale. Capacitatea sonicării de a disloca biofilmele bacteriene și de a elibera microorganismele ascunse la acest nivel permite o identificare mai precisă a agenților patogeni. Aceasta contribuie la reducerea numărului de rezultate fals negative și la îmbunătățirea managementului infecțiilor periprotetice.

Sonicarea a jucat un rol esențial în tratamentul pacienților care în urma examenului microbiologic din punctia articulară nu au avut germene identificat și care ar fi beneficiat de tratament antibiotic empiric. Sonicarea a redus semnificativ numărul pacienților care au fost tratați pentru infecții periprotetice fără a avea cunoscut agentul patogen.

Comparativ cu PET-CT, o altă metodă modernă evaluată în această teză, sonicarea oferă avantaje similare în ceea ce privește performanța diagnostică. PET-CT a demonstrat sensibilitate și specificitate de 92.5%, fiind de asemenea o metodă valoroasă în

detectarea infecțiilor periprotetice. Totuși, costurile ridicate și accesibilitatea limitată a PET-CT reprezintă un obstacol major în implementarea sa largă. În schimb, sonicarea, deși implică și ea costuri, este mai accesibilă și poate fi integrată mai ușor în practica clinică zilnică în diferite zone ale țării.

Un aspect important al acestei teze a fost evaluarea impactului sonicării asupra managementului terapeutic al infecțiilor periprotetice. Diagnosticul rapid și precis oferit de sonicare permite inițierea promptă a tratamentului antibiotic adecvat, reducând necesitatea tratamentelor empirice și riscul de recidivă a infecțiilor.

Pacienții diagnosticați prin sonicare au beneficiat de o rată de succes mai mare în tratamentul infecțiilor și de o evoluție clinică mai bună comparativ cu cei diagnosticați prin metode tradiționale.

De asemenea, această teză subliniază importanța utilizării unei abordări multimodale în diagnosticarea infecțiilor periprotetice. Combinarea sonicării cu alte metode de diagnostic, cum ar fi PCR și RMN, optimizează acuratețea diagnosticului și permite o evaluare completă a infecției.

Această abordare multimodală asigură personalului medical informațiile necesare pentru a lua decizii terapeutice importante și pentru a personaliza tratamentul în funcție de evoluția infecției. De asemenea, este esențial a se înțelege și rolul consultului interdisciplinar în diagnosticul și tratamentul infecțiilor periprotetice, precum și buna comunicare a microbiologului, anatomopatologului, medicului de laborator cu medicul ortoped curant.

În ceea ce privește provocările economice și de accesibilitate, costurile ridicate ale sonicării și PET-CT rămân o preocupare majoră. Pentru a asigura o acoperire completă și echitabilă a serviciilor medicale, este esențial să se dezvolte strategii de finanțare și subvenționare care să reducă povara financiară asupra pacienților și a sistemului de sănătate. De asemenea, investițiile în echipamente și formarea personalului medical sunt cruciale pentru extinderea accesului la aceste tehnologii avansate, mai ales în zonele rurale și defavorizate.

Pe baza rezultatelor obținute, se recomandă integrarea sonicării în ghidurile clinice pentru diagnosticul infecțiilor periprotetice. Aceasta ar trebui să fie utilizată în combinație cu metodele tradiționale pentru a asigura un diagnostic complet și precis.

De asemenea, se sugerează promovarea cercetării clinice continue pentru a evalua performanța comparativă a metodelor de diagnostic și pentru a dezvolta noi tehnologii care să sprijine managementul infecțiilor periprotetice.

Integrarea sonicării în practica clinică, alături de alte metode moderne și tradiționale, poate îmbunătăți semnificativ rezultatele pacienților și optimiza strategiile terapeutice. Prin adoptarea acestor tehnologii avansate, putem asigura un diagnostic precis și rapid, contribuind la reducerea complicațiilor, la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la eficientizarea utilizării resurselor medicale.

Utilizarea bacteriofagilor în tratamentul infecțiilor periprotetice reprezintă o abordare inovatoare și promițătoare în medicina modernă, oferind o alternativă eficientă la terapiile convenționale cu antibiotice, în special în contextul creșterii rezistenței antimicrobiene. Datorită specificității lor ridicate și capacității de a distruge bacteriile rezistente, bacteriofagii pot contribui semnificativ la gestionarea infecțiilor complexe asociate implanturilor medicale. Cu toate acestea, pentru a valorifica pe deplin potențialul acestei terapii, este necesară continuarea cercetărilor și stabilirea unor standarde clare pentru utilizarea sigură și eficientă a bacteriofagilor în practica clinică.

Testarea sindromică reprezintă un progres semnificativ în diagnosticarea rapidă și precisă a infecțiilor, permițând identificarea simultană a mai multor agenți patogeni direct din mostrele clinice. Această metodă oferă avantaje evidente prin reducerea timpului de diagnostic și optimizarea tratamentului, asigurând o abordare personalizată și eficientă a managementului infecțiilor. Cu toate acestea, implementarea pe scară largă a testării sindromice necesită investiții în tehnologie și formarea personalului medical, fiind esențială integrarea sa în fluxurile clinice pentru a îmbunătăți semnificativ rezultatele pacientului.

În concluzie, această lucrare contribuie la corpul de cunoștințe necesare pentru îmbunătățirea diagnosticării infecțiilor periprotetice și subliniază importanța inovației și a cercetării continue în acest domeniu vital. Integrarea sonicării în practica clinică zilnică reprezintă un pas înainte semnificativ, asigurând un diagnostic mai precis și rapid, o gestionare mai bună a tratamentului și, în cele din urmă, o calitate a vieții mai bună pentru pacienți. Continuarea cercetărilor și dezvoltarea de noi tehnologii vor sprijini progresul continuu în domeniul ortopediei, aducând beneficii considerabile pentru sănătatea publică și pentru fiecare pacient în parte.

8.2 Contribuție personală

Studiul nostru a demonstrat că sonicarea reprezintă o metodă superioară pentru diagnosticul infecțiilor periprotetice comparativ cu metodele tradiționale de cultură.

1. Eficacitatea sonicării: Sonicarea a demonstrat o eficacitate superioară în diagnosticarea infecțiilor periprotetice, detectând o gamă mai largă de microorganisme, inclusiv cele anaerobe și fungi.

2. Algoritm diagnostic: Elaborarea unui algoritm de diagnostic pentru infecțiile periprotetice.

3. Algoritm de tratament: Alcătuirea unui algoritm de tratament în infecțiile periprotetice funcție de momentul diagnosticului și funcție de agentul patogen identificat.

4. Impactul diagnosticului rapid: Diagnosticul precis și rapid prin sonicare permite inițierea promptă a tratamentului antibiotic țintit, reducând necesitatea tratamentelor empirice și scăzând riscul de recidivă a infecțiilor.

5. Elaborarea unui ghid pentru Pacienți: Monitorizarea și Urmărirea Postoperatorie pentru Detectarea Precoce a Infecțiilor

6. Contribuția la managementul infecțiilor: Sonicarea oferă date mai precise despre agentul patogen ajutând la ajustarea tratamentului, îmbunătățind astfel managementul infecțiilor periprotetice și rezultatele clinice ale pacienților.

7. Eficacitatea combinată a metodelor: Utilizarea sonicării în combinație cu tratamentele chirurgicale și de reabilitare poate îmbunătăți semnificativ prognosticul pacienților și calitatea vieții acestora.

8. Sensibilitatea și specificitatea sonicării: Sonicarea implanturilor a arătat performanțe remarcabile, cu o sensibilitate de 85% și specificitate de 97.5%.

9. Recomandări pentru cercetare viitoare: Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe studii clinice randomizate și multicentrice pentru a evalua performanța metodelor de diagnostic și pentru a dezvolta noi tehnologii pentru managementul infecțiilor periprotetice.

10. Eficiența metodelor imagistice: RMN și scintigrafia osoasă oferă imagini detaliate ale țesuturilor moi și structurilor osoase, fiind utile pentru detectarea complicațiilor infecțiilor periprotetice.

11. Utilizarea sonicării în context rural: Pentru pacienții proveniți din mediul rural, sonicarea a arătat o diversitate mai mare de microorganisme, inclusiv Candida, comparativ cu metodele tradiționale.

12. Detectarea microorganismelor: Sonicarea s-a dovedit mai eficientă în identificarea unei game mai largi de microorganisme, inclusiv bacterii gram-negative și fungi, comparativ cu puncția articulară.

13. Limitările metodei PCR: PCR a arătat o sensibilitate de 85% și o specificitate de 90%, fiind rapidă și precisă pentru detectarea ADN-ului bacterian, dar necesită echipamente specializate și expertiză.

14. Importanța abordării multimodale: Diagnosticarea infecțiilor periprotetice necesită o abordare multimodală, combinând metodele microbiologice și imagistice pentru a obține o imagine completă și precisă a infecției.

15. Procentul de probe fără germene: La pacienții diagnosticați prin puncție articulară, procentul de probe fără germene identificat a fost mai mare decât la cei diagnosticați prin sonicare, sugerând o sensibilitate mai mare a sonicării.

16. Eficiența sonicării în funcție de vârstă: Sonicarea s-a dovedit mai eficientă în detectarea infecțiilor la anumite grupe de vârstă, în special la pacienții cu vârste între 75 și 81 de ani.

17. Integrarea sonicării în practica clinică: Sonicarea ar trebui adoptată pe scară largă în practica clinică pentru a asigura o diagnosticare și o gestionare mai eficientă a infecțiilor periprotetice, îmbunătățind prognosticul pacienților și reducând costurile asociate tratamentelor prelungite și complicațiilor infecțioase.

În concluzie, această lucrare contribuie la corpul de cunoștințe necesare pentru îmbunătățirea diagnosticării infecțiilor periprotetice și subliniază importanța inovației și a cercetării continue în acest domeniu vital. Integrarea sonicării în practica clinică zilnică reprezintă un pas înainte semnificativ, asigurând un diagnostic mai precis și rapid, o gestionare mai bună a tratamentului și, în cele din urmă, o calitate a vieții mai bună pentru pacienți. Continuarea cercetărilor și dezvoltarea de noi tehnologii vor sprijini progresul continuu în domeniul ortopediei, aducând beneficii considerabile pentru sănătatea publică și pentru fiecare pacient în parte.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] Parvizi, J., Aggarwal, V., & Rasouli, M. Periprosthetic joint infection: Current concept. *Indian Journal of Orthopaedics*, 47(1), 10, 2013. doi:10.4103/0019-5413.106884
- [2] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318–22.
- [3] Tande, A.J.; Gomez-Urena, E.O.; Berbari, E.F.; Osmon, D.R. Management of prosthetic joint infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2017, 31, 237–252.
- [4] Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The Osiris collaborative Study Group. Oxford skeletal infection research and intervention service. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(10):570–574
- [5] Sebastian Benda, Moritz Mederake, Philipp Schuster, Bernd Fink. Diagnostic Value of C-Reactive Protein and Serum White Blood Cell Count during Septic Two-Stage Revision of Total Knee Arthroplasties. April 2023 *Antibiotics* 2023,12, 14. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010014>
- [6] Peng et al. Diagnostic accuracy of sonication fluid . *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2023) 18:175. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03662-3>
- [7] Martin McNally et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2021;103-B(1):18–25.
- [8] Talapan D et al, The role of sonication in the microbiological diagnosis of implant-associated infections – the experience of the National Institute for Infectious Diseases “Matei Balș”, Bucharest, December 2013. *BMC Infectious Diseases* 13(suppl 1). DOI:10.1186/1471-2334-13-S1-O35
- [9] Tălăpan D et al. Bacteriophage-driven inhibition of biofilm formation in *Staphylococcus* strains from patients attending a Romanian reference center for infectious diseases. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(18). pii: fnw193. Epub 2016 Aug 11. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw193>. Thomson Reuters Journal Citation Report – ISI – impact factor (2016) 1.765 ISSN: 0378-1097, eISSN: 1574-6968
- [10] Popescu et al. Ghid pentru prevenirea și limitarea AMR și IAAM – Boli Infecțioase.2023.<https://mateibals.ro/wp-content/uploads/2023/09/Ghid-Boli-infecțioase-15-sep.pdf>

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate:

1.Colțan M. The impact of total hip arthroplasty on quality of life six months after surgery. Annals of the “Constantin Brâncuși” University of Târgu Jiu. Letter and social science series. 2023 Jan; ISSN-P: 1844-6051, ISSN-E: 2344-3677.

<https://alss.utgjiu.ro/?mdocs-file=4327>

2.Colțan M. One-stage vs. two-stage revision outcomes in infected total knee arthroplasty. Journal Of Contemporary Clinical Practice. 2020 Nov; 6(2):115-118.

doi: 10.18683/jccp.2020.1064. ISSN 2457 – 7200, ISSN – L = 2457 – 7200

<http://www.jccp.ro/en/Articles/One-stage-vs.-two-stage-revision-outcomes-in-infected-total-knee-arthroplasty-720>

3.Colțan M. Antimicrobial activity of antibiotic loaded cement spacers. Journal of Contemporary Clinical Practice. 2021; 7(1):31-34. ISSN 2457-7200, ISSN–L 2457-7200

doi: 10.18683/jccp.2021.1069

<http://www.jccp.ro/en/Articles/Antimicrobial-activity-of-antibiotic-loaded-cement-spacers-747>