

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

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

pentru susținerea publică a tezei de doctorat

**UTILIZAREA DE NOI MATERIALE BIOACTIVE PENTRU
STIMULAREA FIXĂRII OSOASE ÎN ENDOPROTEZELE
ARTICULARE DE ȘOLD**



Conducător științific: Prof.Univ.Dr. Adrian Radu RĂDULESCU

Autor: Gheorghe IOSUB

CUPRINS

CUPRINS.....	2
1. Context, relevanță și rațiunea cercetării	3
2. Scopul și obiectivele tezei	3
3. Structura tezei și organizarea conținutului	4
4. Metodologia cercetării	5
4.1. Studiul clinic retrospectiv.....	5
4.2. Studiul experimental: materiale și direcții de cercetare	5
4.3. Tehnici de sinteză, caracterizare și testare biologică	6
5. Rezultatele principale ale tezei	6
5.1. Rezultatele studiului clinic	6
5.2. Rezultatele studiului experimental.....	7
6. Elemente de originalitate și contribuții personale	8
7. Relevanță clinică, aplicații potențiale și direcții viitoare	9
8. Articole publicate pe parcursul stagiului de doctorat	10
9. Concluzii generale	10
10. Abrevieri utilizate în memoriu	11

1. Context, relevanță și rațiunea cercetării

Artroplastia totală de șold (PTS) reprezintă una dintre intervențiile definitorii ale ortopediei moderne, cu impact major asupra controlului durerii și recuperării funcției la pacienții cu patologie coxofemurală degenerativă avansată. Evoluția implanturilor necimentate a fost posibilă prin progresul concomitent al designului protetic, al suprafețelor de fixare biologică și al protocoalelor perioperatorii, însă osteointegrarea rămâne un proces dinamic, susceptibil de influențe biomecanice și biologice, cu implicații directe asupra stabilității pe termen lung.

În practica clinică, eșecul fixării biologice, uzura și infecția periprotetică reprezintă cauze majore de morbiditate și de necesitate a reviziei. În acest context, dezvoltarea de suprafețe și materiale bioactive capabile să stimuleze osteogeneza, să moduleze răspunsul inflamator și să reducă riscul de colonizare microbiană reprezintă o direcție strategică în artroplastia necimentată.

Teza de doctorat sintetizată în prezentul memoriu propune o abordare translațională care integrează rezultate clinice (cohortă de pacienți operați prin PTS necimentată) cu dezvoltări experimentale (acoperiri și structuri bioactive evaluate *in vitro*), cu obiectivul de a fundamenta, pe baze științifice, optimizarea interfeței implant-os și personalizarea viitoare a implanturilor în ortopedie.

2. Scopul și obiectivele tezei

Scopul general al tezei este analizarea, dintr-o perspectivă translațională, a interacțiunii dintre implanturile ortopedice și mediul biologic uman, prin corelarea rezultatelor clinice obținute după PTS necimentată cu datele experimentale rezultate din evaluarea *in vitro* a unor biomateriale bioactive funcționalizate. În mod particular, se urmărește optimizarea procesului de osteointegrare și reducerea complicațiilor asociate implanturilor (inclusiv colonizarea microbiană), prin utilizarea de acoperiri și structuri poroase cu proprietăți osteoinductive și antimicrobiene.

Pentru atingerea acestui scop, au fost definite următoarele obiective specifice:

- Realizarea unei analize clinice retrospective pe un lot extins de pacienți supuși artroplastiei totale necimentate de șold, cu evaluarea variabilelor demografice, antropometrice, etiologice și protetice relevante.

- Evaluarea evoluției funcționale la 12 și 36 de luni prin scoruri standardizate (Harris Hip Score, Oxford Hip Score, WOMAC), cu analiza diferențelor absolute și a relației acestora cu profilul pacientului și cu parametrii radiologici postoperatori.
- Analiza corelațiilor dintre poziționarea componentelor protetice, integrarea osoasă, prezența zonelor radiotransparente, uzura acetabulară și rezultatele funcționale raportate de pacienți.
- Dezvoltarea și caracterizarea unor straturi bioactive pe bază de hidroxiapatită, funcționalizate cu carboplatină și quercetină, cu proprietăți osteoinductive și potențial adjuvant antitumoral.
- Dezvoltarea și evaluarea in vitro a unor acoperiri compozite pe bază de oxid de grafenă și antibiotic, orientate către prevenirea colonizării microbiene a implanturilor utilizate în artroplastie.
- Proiectarea și fabricarea prin imprimare 3D a unor scaffold-uri poroase din materiale termoplastice (PETG), urmată de funcționalizarea cu hidroxiapatită, chitosan și acid folic, în vederea stimulării regenerării osoase dirijate.
- Caracterizarea fizico-chimică și morfologică a materialelor obținute (compoziție, structură, topografie de suprafață), precum și evaluarea biocompatibilității în culturi celulare osteoblastice, prin metode standardizate (MTT, Live/Dead, LDH, Griess).

3. Structura tezei și organizarea conținutului

Teza este structurată în două părți principale: (1) partea generală, dedicată stadiului actual al cunoașterii în artroplastia șoldului și în biomaterialele utilizate pentru fixarea biologică, și (2) partea specială, care reunește contribuțiile personale, incluzând un studiu clinic retrospectiv și un program experimental de dezvoltare și evaluare a unor materiale bioactive inovatoare.

Partea generală prezintă elemente de anatomie și biomecanică coxofemurală, indicațiile și contraindicațiile PTS, clasificarea endoprotezelor, tehnici de implantare și principii de poziționare a componentelor. Sunt discutate complicațiile precoce și tardive, protocoalele de recuperare și monitorizarea imagistică postoperatorie, precum și direcțiile emergente (robotică, planificare computerizată, inteligență artificială).

Partea specială include: (i) definirea scopului și a obiectivelor, (ii) studiul clinic retrospectiv privind PTS necimentată, cu analiza longitudinală a rezultatelor funcționale și a parametrilor

radiologici, și (iii) studiul experimental, organizat pe trei direcții complementare: acoperiri osteoconductive funcționalizate cu compuși adjuvanți, acoperiri antibacteriene, respectiv scaffold-uri poroase imprimate 3D pentru suport osteoregenerator.

4. Metodologia cercetării

4.1. Studiul clinic retrospectiv

Studiul clinic a fost conceput ca o analiză retrospectivă, desfășurată pe un lot de 526 de pacienți supuși artroplastiei totale necimentate de șold. Au fost colectate și analizate variabile demografice și antropometrice, etiologia patologiei coxofemorale, tipurile de implant utilizate (inclusiv caracteristici legate de suprafețele bioactive), precum și incidența complicațiilor și a reviziilor.

Evaluarea rezultatelor funcționale s-a realizat prin scoruri consacrate în literatura de specialitate (Harris Hip Score, Oxford Hip Score și WOMAC), înregistrate preoperator și la 12 și 36 de luni postoperator. Analiza a inclus atât valorile absolute ale scorurilor, cât și diferențele (Δ) dintre momentele de evaluare, cu raportare la praguri de semnificație clinică acolo unde a fost cazul.

Componenta imagistică a urmărit parametrii radiologici standard pentru integrarea protetică, poziționarea componentelor, apariția zonelor radiotransparente și semne de uzură acetabulară. Relațiile dintre variabilele imagistice și scorurile funcționale au fost explorate prin metode statistice adecvate datelor (analize descriptive și teste non-parametrice, după caz).

4.2. Studiul experimental: materiale și direcții de cercetare

Partea experimentală a tezei a urmărit dezvoltarea și evaluarea in vitro a unor materiale bioactive destinate suprafețelor protetice și regenerării osoase. Au fost abordate trei direcții complementare: (1) acoperiri pe bază de hidroxiapatită funcționalizată cu compuși cu rol adjuvant antitumoral și citoprotector; (2) acoperiri cu activitate antibacteriană prin integrarea oxidului de grafenă și a unui antibiotic; (3) scaffold-uri poroase imprimate 3D din PETG, funcționalizate cu hidroxiapatită, chitosan și acid folic, ca platformă bioactivă pentru regenerarea osoasă.

4.3. Tehnici de sinteză, caracterizare și testare biologică

Acoperirile bioactive au fost realizate prin tehnica MAPLE (Matrix Assisted Pulsed Laser Evaporation), metodă care permite transferul stoechiometric al unor structuri moleculare sensibile, cu păstrarea integrității chimice. Substraturile utilizate au inclus discuri de titan și suporturi de siliciu, pregătite prin protocoale standard de curățare.

Caracterizarea fizico-chimică a materialelor a inclus difracția de raze X (XRD) pentru identificarea fazei cristaline, microscopie electronică (TEM/SEM) pentru morfologie și dimensiuni, spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR) și cartografiere IR pentru grupări funcționale, precum și analize de compoziție chimică (EDS), acolo unde a fost relevant.

Biocompatibilitatea și răspunsul celular au fost evaluate în culturi osteoblastice umane (ex. hFOB 1.19), utilizând teste de viabilitate (MTT), integritate membranară (LDH), evaluarea morfologiei/aderenței (Live/Dead, colorații fluorescente pentru citoschelet), respectiv determinarea markerilor de inflamație/stres oxidativ (reactiv Griess pentru oxid nitric).

Activitatea antibacteriană a acoperirilor a fost investigată pe tulpini relevante clinic (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), cu evaluarea formării biofilmului la intervale succesive (24–72 ore), pentru a estima potențialul de prevenire a infecțiilor asociate implanturilor.

5. Rezultatele principale ale tezei

5.1. Rezultatele studiului clinic

Analiza cohortelor incluse în studiul retrospectiv a evidențiat un profil de pacient tipic pentru PTS, dominant în intervalul de vârstă 60–75 de ani, cu etiologie prevalent degenerativă. În ansamblu, evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu o incidență redusă a complicațiilor, subliniind eficiența artroplastiei necimentate în contextul selecției adecvate a cazurilor și al planificării chirurgicale riguroase.

Rezultatele funcționale au demonstrat îmbunătățiri semnificative la 12 și 36 de luni, atât în scorurile obiective (HHS), cât și în scorurile centrate pe pacient (OHS, WOMAC). Pentru scorul WOMAC, diferența absolută medie (Δ WOMAC) a fost de $35,8 \pm 7,3$ puncte, indicând un beneficiu clinic considerabil perceput de pacienți în perioada de urmărire. Distribuția categoriilor funcționale

WOMAC a fost favorabilă, cu peste 98% dintre pacienți în clasele „bun” sau „foarte bun”, în timp ce clasele inferioare au reprezentat un procent marginal (aprox. 1,3%).

Analiza imagistică a susținut rolul monitorizării radiologice sistematice în urmărirea PTS necimentate, prin cuantificarea integrării protetice și a modificărilor periprotetice. În analiza de detaliu la 36 de luni, majoritatea variabilelor radiologice standard (poziționarea componentei acetabulare, integrarea femurală, zonele radiotransparente) au avut un impact direct limitat asupra scorurilor funcționale, sugerând existența unui prag dincolo de care diferențele imagistice „fine” nu se traduc neapărat în diferențe clinice percepute. În schimb, uzura acetabulară, deși rară la 36 de luni, s-a asociat cu un declin modest al Δ WOMAC, ceea ce sugerează un impact funcțional subtil, mai bine surprins de instrumente raportate de pacient decât de scoruri clinice.

Supraviețuirea implanturilor pe termen mediu și necesitatea reviziei s-au corelat cu factori clinico-radiologici precum integrarea osoasă deficitară, alinierea mecanică suboptimală și apariția zonelor de radiotransparență. Aceste observații întăresc necesitatea unei abordări integrate, care să combine scorurile funcționale cu parametrii imagistici în protocoalele de follow-up, pentru identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de eșec protetic.

5.2. Rezultatele studiului experimental

Direcția I – acoperiri HAp/carboplatină/quercetină: dezvoltarea de filme bioactive multifuncționale a urmărit promovarea osteointegrării concomitent cu un potențial rol adjuvant în context oncologic (eliberare locală controlată de agent chimioterapic) și reducerea stresului oxidativ (componentă antioxidantă). Evaluările in vitro au demonstrat un profil biocompatibil și un potențial de susținere a proliferării celulare, sugerând fezabilitatea abordării pentru aplicații protetice de nouă generație.

Direcția II – acoperiri HAp/oxid de grafenă/antibiotic (CFZ): acoperirile compozite au demonstrat o activitate antibacteriană susținută împotriva biofilmului bacterian (*S. aureus* și *E. coli*), fără compromiterea viabilității osteoblastelor. Analizele de suprafață au indicat depunere uniformă și stabilitate chimică, iar testele de citocompatibilitate au confirmat menținerea integrității membranare și a organizării citoscheletului, cu susținerea aderenței și proliferării celulare pe suprafețele acoperite.

Direcția III – scaffold-uri PETG funcționalizate (PETG-CS-HAp-FA): prototipurile imprimate 3D au prezentat o arhitectură poroasă bine organizată, favorabilă infiltrării celulare. Integrarea componentelor bioactive a fost confirmată prin caracterizări fizico-chimice, iar testele biologice au evidențiat o bună aderență celulară și un răspuns inflamator controlat. Rezultatele sugerează un profil citocompatibil promițător; totuși, validarea completă a potențialului osteoinductiv necesită investigații suplimentare (mineralizare, expresie genică specifică) și evaluarea stabilității în timp a stratului bioactiv.

6. Elemente de originalitate și contribuții personale

Originalitatea tezei derivă din integrarea a două paliere complementare – clinic și experimental – într-un cadru translațional orientat către optimizarea interfeței implant-os în PTS necimentată. Contribuțiile personale sunt evidențiate prin amploarea lotului clinic, prin complexitatea analizei imagistice și funcționale, precum și prin dezvoltarea și validarea in vitro a unor biomateriale multifuncționale cu potențial de transfer clinic.

- Analiza clinică retrospectivă pe un lot extins (526 pacienți), cu urmărire la 12 și 36 de luni și utilizarea concomitentă a scorurilor HHS, OHS și WOMAC, inclusiv prin analiza diferențelor absolute (Δ) și interpretare clinică.
- Integrarea sistematică a evaluării radiologice (poziționare protetică, integrare osoasă, zone radiotransparente, uzură) în modelul de apreciere longitudinală a performanței implanturilor.
- Dezvoltarea de acoperiri bioactive nanostructurate HAp/carboplatină/quercetină prin MAPLE, cu intenția de a combina osteoconductivitatea cu un potențial rol adjuvant antitumoral și citoprotector.
- Elaborarea de acoperiri antibacteriene HAp/GO/CFZ cu eficiență antibiofilm demonstrată și profil de citocompatibilitate favorabil pe celule osteoblastice.
- Proiectarea și fabricarea prin imprimare 3D a unor scaffold-uri PETG funcționalizate (CS-HAp-FA), ca platformă bioactivă pentru regenerare osoasă, cu evaluări fizico-chimice și biologice standardizate.
- Utilizarea unui set extins de tehnici de caracterizare (XRD, SEM/EDS, TEM, FTIR/IRM etc.) și de teste biologice (MTT, Live/Dead, LDH, Griess), pentru validarea integrată a materialelor dezvoltate.

7. Relevanță clinică, aplicații potențiale și direcții viitoare

Rezultatele clinice confirmă eficiența PTS necimentate în recâștigarea funcției și a calității vieții, susținând utilitatea scorurilor funcționale standardizate și a monitorizării radiologice sistematice în aprecierea performanței implantului pe termen mediu. Integrarea acestor date într-un cadru de urmărire longitudinală poate facilita stratificarea riscului și identificarea precoce a cazurilor cu evoluție suboptimală.

Din perspectivă experimentală, materialele dezvoltate propun o direcție pragmatică de „funcționalizare” a suprafețelor protetice: (i) stimularea osteointegrării, (ii) prevenirea colonizării bacteriene și a biofilmului, și (iii) explorarea unor strategii adjuvante în scenarii oncologice selectate. Fezabilitatea obținerii de acoperiri și structuri bioactive cu profil de biocompatibilitate favorabil reprezintă o premisă importantă pentru etape ulterioare de validare.

Direcțiile de dezvoltare sugerate de rezultatele prezentei teze includ:

- Extinderea evaluărilor către studii in vivo și modele biomecanice, incluzând testarea stabilității acoperirilor, rezistența la uzură și comportamentul în mediu biologic complex.
- Analize avansate ale osteoinducției (mineralizare, expresie genică osteogenică, markeri de diferențiere), pentru clarificarea mecanismelor de stimulare osteoblastică în cazul scaffold-urilor funcționalizate.
- Optimizarea compozițiilor multifuncționale (dozaj, cinetică de eliberare, topografie) pentru a echilibra osteoconductivitatea cu efectul antibacterian/antitumoral, fără compromis citotoxic.
- Integrarea progresivă a instrumentelor digitale (modelare 3D, simulări, inteligență artificială) în planificarea personalizată a implanturilor și în predicția riscului de complicații, în concordanță cu tendințele actuale ale ortopediei de precizie.

8. Articole publicate pe parcursul stagiului de doctorat

1. **Iosub, G.;** Tudorache, D.-I.; Iova, I.M.; Duta, L.; Grumezescu, V.; Bîrcă, A.C.; Niculescu, A.-G.; Balaure, P.C.; Voinea, I.C.; Stan, M.S.; *et al.* Bioactive Hydroxyapatite–Carboplatin–Quercetin Coatings for Enhanced Osteointegration and Antitumoral Protection in Hip Endoprostheses. *Coatings* **2025**, *15*, 489. <https://doi.org/10.3390/coatings15040489>
2. **Iosub, G.;** Lungescu, I.-A.; Bîrcă, A.C.; Niculescu, A.-G.; Balaure, P.C.; Constantinescu, S.; Mihaiescu, B.; Rădulescu, D.M.; Grumezescu, A.M.; Hudiță, A.; *et al.* New Three Dimensional-Printed Polyethylene Terephthalate Glycol Liners for Hip Joint Endoprostheses: A Bioactive Platform for Bone Regeneration. *Materials* **2025**, *18*, 1206. <https://doi.org/10.3390/ma18061206>
3. **Iosub, G.;** Niculescu, A.-G.; Grumezescu, V.; Dorcioman, G.; Gherasim, O.; Crăciun, V.; Rădulescu, D.M.; Grumezescu, A.M.; Stan, M.S.; Constantinescu, S.; *et al.* Graphene Oxide–Antibiotic Coatings with Improved Resistance to Microbial Colonization for Arthroplasty Implants. *J. Compos. Sci.* **2025**, *9*, 82. <https://doi.org/10.3390/jcs9020082>

9. Concluzii generale

Teza demonstrează utilitatea unei abordări translaționale în artroplastia necimentată de șold, în care evaluarea clinică și imagistică longitudinală este corelată cu dezvoltări experimentale orientate către optimizarea biomaterialelor. Studiul clinic confirmă îmbunătățirea semnificativă a funcției și a statusului raportat de pacient după PTS, subliniind rolul monitorizării radiologice și al stratificării riscului pentru prevenirea eșecurilor protetice.

Componenta experimentală evidențiază fezabilitatea dezvoltării unor materiale compozite funcționale – acoperiri osteoconductive multifuncționale, acoperiri antibiofilm și scaffold-uri poroase bioactive – cu profil citocompatibil și performanțe promițătoare in vitro. În ansamblu, rezultatele susțin perspectiva implementării progresive a biomaterialelor bioactive de nouă generație în ortopedie, cu potențial de accelerare a osteointegrării, reducere a riscului infecțios și personalizare a implanturilor, condiționat de validări suplimentare și de translatarea etapizată către aplicații clinice.

10. Abrevieri utilizate în memoriu

- BTE – Bone Tissue Engineering (ingineria țesutului osos)
- CFZ – Cefotaximă
- CS – Chitosan
- EDS – Spectroscopie dispersivă de raze X
- FTIR – Spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier
- GO – Oxid de grafenă
- HAp – Hidroxiapatită
- HHS – Harris Hip Score
- LDH – Lactat dehidrogenază
- MAPLE – Matrix Assisted Pulsed Laser Evaporation
- MTT – Test colorimetric de viabilitate celulară (bromură de tetrazoliu)
- NO – Oxid nitric / monoxid de azot
- OHS – Oxford Hip Score
- PETG – Polietilen tereftalat glicolat
- PTS – Proteză totală de șold
- SEM – Microscopie electronică de baleiaj
- TEM – Microscopie electronică de transmisie
- WOMAC – Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index
- XRD – Difracție de raze X