

Protezarea oculo-orbitală cu materiale nanocompozite de hidroxiapatită

Rezumatul Tezei de Doctorat

Doctorand: Grădinaru Sînziana Luminița

Coordonator: Prof.Univ.Dr Liliana Mary Voinea

INTRODUCERE

În patologia oculară există situații în care preservarea globului ocular este imposibilă fiind necesară o intervenție chirurgicală radicală, pierderea unui organ având atât impact psihologic asupra pacientului, dar și impact socio-economic, fiind necesară protezarea cavității restante pentru un rezultat satisfăcător.

Un pacient care se confruntă cu realitatea unei pierderi permanente de glob ocular necesită sprijin medical, reabilitare psihologică și reintegrare socială, în scopul de a dobândi o calitate normală a vieții. Atunci când un ochi este eliminat, mai frecvent după traumatisme sau infecții, dar, de asemenea, de la boli congenitale sau cancer, un implant orbital este utilizat pentru a umple volumul în orbită (cavitatea osoasă din jurul ochiului), astfel încât să se mențină aspectul natural al orbitei și să existe suport pentru ochiul artificial (proteză oculară).

Ochiul artificial a reprezentat întotdeauna un țel, încercările de a-l confecționa incluzând cele mai neobișnuite materiale: sticlă, aur, argint, lână, cauciuc, cartilaj, os, grăsimi, magnet, siliciu, plută, titan, acrilăți, catgut, agar, azbest, celuloză, parafină, burete, polimetilmetacrilat (PMMA), polietilenă și hidroxiapatită. Prima generație de implanturi orbitare nu a putut conferi ochiului artificial o mișcare naturală. Aspectul și mișcarea naturală a ochiului artificial a fost obținută prin utilizarea unui material natural: coralul oceanic a cărui structură poroasă este similară cu a osului uman ce permite creșterea în interiorul implantului de material propriu fibrovascular și solidarizează implantul de țesuturile adiacente. În 1985 Dr. Arthur Perry a făcut primul implant orbital poros dintr-un coral de recif a cărui structură a fost modificată din carbonat de calciu în fosfat de calciu (în principal hidroxiapatită –HA) printr-o reacție hidrotermală care îndepărta în același timp proteinele și materialele reziduale.

Designul implanturilor a progresat semnificativ în ultimii ani, prin utilizarea unor dispozitive poroase, care prezintă complicații reduse și îmbunătățesc aspectul cosmetic. Dar aceste avantaje vin după o perioadă lungă necesară pentru vindecare, câteodată cu rezultate mai puțin satisfăcătoare, complicații și perioadă prelungită de spitalizare. De asemenea, reintegrarea pacientului în societate durează mai mult, mulți dintre ei trebuie să aștepte pentru vascularizarea implantului, apoi sunt supuși altor noi proceduri chirurgicale pentru a doua etapă de foraj.

În cazul traumatismelor medio-faciale, pacienții îndură nu numai consecințele fizice, ci de asemenea se confruntă cu realitatea unor posibile deformități permanente cu consecințe semnificative asupra statusului psihic. Traumatismul medio-facial este însoțit de edem și echimoze ale țesuturilor moi, hemoragie subconjunctivală, diplopie, irită, edem retinian, ptoză, enoftalmie, pareză a mușchilor oculari, restricție mecanică a mișcărilor oculare și disfuncții nazolacrimale.

Principalele disfuncții cu care pacienții trebuie să se confrunte sunt: diplopia persistentă cauzată de mișcări musculare ineficiente provocate de fracturi, poziționarea deficitară a globului ocular, perturbări senzoriale asupra ariilor inervate de către ramuri ale nervului trigemen și disfuncții ale masticăției.

Pacienții care suferă traumatisme faciale sunt serios afectați din punct de vedere psihologic, chiar și aceia care aparent își acceptă înfațișarea. Fizionomiile modificate la o vârstă tânără și aspectul binocular contează într-o lume în care oamenii le place contactul vizual, iar afectarea motilității oculare poate să diminueze activitățile sociale și contactele interpersonale. Pacienții devin mai retrași, vorbesc și râd mai puțin pentru a masca schimbarea fizionomiei.

Majoritatea cazurilor necesită reconstrucția planșeului orbital pentru a menține poziția globului ocular și a reface forma orbitei. Motivul acestei reconstrucții este acela că pereții osoși au suferit fracturi cominutive și/sau au fragmente osoase lipsă. Prin urmare, se preferă reconstrucția osului lipsă în detrimentul reducerii fragmentelor osoase. Aceasta poate fi îndeplinită folosind materiale variate. Sunt puține regiuni anatomice în corpul uman care sunt atât de controversate în ceea ce privește folosirea materialelor potrivite folosite pentru reducerea fracturilor, de aceea tendința ultimilor 10 ani de cercetare în domeniu pentru găsirea materialului ideal de protezare.

Obiectivul general al lucrării de față constă în a oferi soluții noi pentru o proteză oculară și material de refacere a fracturilor orbitare și de a implementa noi strategii intervenționale la nivel oculo-orbital.

Preocuparea de a obține beneficii rapide pentru pacienți, a devenit principalul meu obiectiv în cadrul doctoratului : proiectarea și dezvoltarea unui tip de implant ocular conceptual nou abordând nanotehnologia, ceea ce va permite realizarea unui schelet cu o viteză mai mare de proliferare vasculară pentru înlocuirea conținutului ocular în sacul scleral, astfel încât timpul de așteptare pentru protezele finale să se scurteze și să se mențină integritatea pleoapei precum și a unui schelet de hidroxiapatită nanostructurată pentru reconstrucția osoasă în cazul fracturilor orbitare.

Deoarece această teză a fost parțial efectuată în cadrul proiectului PARTENERIATE “ PN-II-PT-PCCA-2013-4-0584- Nou implant ocular cu biocompatibilitate si viteza de proliferare ridicate (ORBIMPLANT)”, finanțat de UEFISCDI- UNITATEA EXECUTIVĂ PENTRU FINANȚAREA ÎNVĂȚĂMÂNTULUI SUPERIOR, A CERCETĂRII DEZVOLTĂRII ȘI INOVĂRII aş dori să îi mulțumesc doamnei Profesor Universitar Doctor Liliana Voinea, coordonatorul acestui proiect, și partenerilor săi, în special doamnei Ing. Doctor Roxana Mioara Piticescu și domnișoarei Ing. Doctor Mădălina Popescu de la Institutul de Materiale Neferoase și Rare, (IMNR) pentru îndrumarea oferită pe parcursul pregătirii doctorale.

Structura tezei

Teza este constituită din două părți, dintre care una de interes general (formată din capitolele 1-4) în care sunt prezentate:

- noțiuni privind anatomia a globului ocular și a anexelor cu accent pe osteologia orbitei
- elemente de imagistică aplicabilă în patologia globului ocular, a orbitei și anexelor;
- un capitol legat de indicațiile protezării oculo-orbitare, atât în intervenții oftalmologice- enucleația și eviscerația cât și în intervenții interdisciplinare- oftalmologie, neurochirurgie și chirurgie buco-maxilofacială de refacere a pereților orbitei.
- ultimul capitol al părții generale este dedicat materialelor de protezare oculo-orbitală.

A doua parte a tezei (capitolele 6-10) este formată din cinci studii dintre care trei studii clinice și două studii de cercetare fundamentală la modelul animal.

Capitolul 10 este dedicat concluziilor generale ale tezei.

Teza conține un numar total de 40 figuri și grafice, un număr de 23 de tabele și 270 referințe bibliografice. Dintre figuri și tabele, doar o parte sunt incluse în cadrul acestui rezumat.

STUDIUL COMPARATIV AL IMPLANTELOR INTEGRATE VERSUS IMPLANTE NON INTEGRATE LA PACIENȚII EVISCERAȚI

Obiectivele studiului

Ținând cont de impactul important asupra fizionomiei pacientului a unei intervenții chirurgicale ce are ca scop îndepărtarea conținutului globului ocular pentru diverse afecțiuni, deseori ca variantă finală după o suferință îndelungată, este ușor de concluzionat că aspectul estetic postoperator va fi decisiv în realizarea unei calități a vieții cât mai bună pentru un pacient deja suferind.

O proporție considerabilă a pacienților se prezintă la medicul oftalmolog după o perioadă de disconfort considerabil, iar o altă mare parte ajung în situația unei eviscerații a globului post traumatic, astfel încât managementul acestor cazuri devine dificil și delicat în aceeași măsură. În ciuda numeroaselor publicații pe această temă, conduita în privința protezării rămâne încă într-o zonă neclară, care nu permite deocamdată elaborarea unor ghiduri de diagnostic și tratament standard.

Studiul de față are ca obiectiv o analiză calitativă a două tipuri de implantate oculare, comparând intervențiile chirurgicale de eviscerație și analizând eficacitatea și succesul lor terapeutic în ceea ce privește biocompatibilitatea și frecvența complicațiilor postoperatorii.

Lucrarea de față prezintă un studiu clinic, de cohortă, retrospectiv, nerandomizat, comparativ ce analizează pacienți supuși unei eviscerații în perioada ianuarie 2009-decembrie 2013. Abordul chirurgical a fost urmat de implantarea în sacul scleral a unui implant de hidroxiapatita (coralină sau sintetică) sau a unui implant non integrat (acrilic sau siliconic). În cadrul studiului au fost respectate prevederile Convenției de la Helsinki privind drepturile pacienților.

Rezultate

Studiul de față a luat în calcul un eșantion de 90 de subiecți cu implant integrat sau non integrat ce au suferit o intervenție chirurgicală de eviscerație.

Caracteristicile descriptive ale eșantionului sunt prezentate mai jos:

Eșantionul studiat cuprinde subiecți din ambele sexe, reprezentanții sexului masculin fiind în proporție de 55,6%, în timp ce reprezentantele sexului feminin în proporție de 44,4%.

Se constată că vârsta medie a persoanelor din eșantion este de 56,41 de ani. Vârsta subiecților se abate de la medie în plus sau în minus cu 19,58 ani. Modul (valoarea modală) este multiplu și are valoarea cea mai mică de 57 de ani. Acest lucru semnifică faptul că vârsta cea mai frecvent întâlnită la pacienții din eșantion a fost de 57 de ani. Vârsta minimă este de 20 de ani, în timp ce vârsta maximă este de 93 de ani.

Observăm că avem o curbă asimetrică negativă, înclinată ușor spre dreapta (Coeficientul de asimetrie Skewness -0,252), cu mai multe valori extreme spre stânga și platikurtică (Coeficientul de boltire -0,892), mai plată decât o distribuție normală, având mai multe valori dispersate pe un interval mai mare în jurul mediei. Explicația acestei distribuții este dată de un număr mai mare de traumatisme oculare ce sunt mai frecvente în cadrul populației masculine față de populația de sex feminin, care a optat pentru intervenția chirurgicală cel mai frecvent pentru îmbunătățirea aspectului cosmetic.

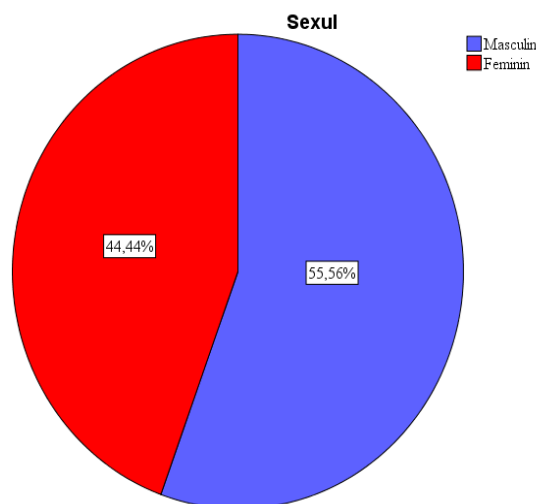


Figura 1: Repartiția pe sexe în cadrul studiului. Prezența unui număr mai mare de pacienți de sex masculin este dată de numărul mare de eviscerații post-traumatisme oculare, patologie întâlnită mai frecvent în cazul sexului masculin (33 cazuri)

Tipurile de implant au fost folosite într-o proporție relativ egală: la 26,7% dintre pacienți s-a folosit implantul siliconic, la 25,6% implantul cu hidroxiapatită sintetică, pentru 24,4% implantul acrilic, iar pentru 23,3% implantul cu hidroxiapatită naturală.

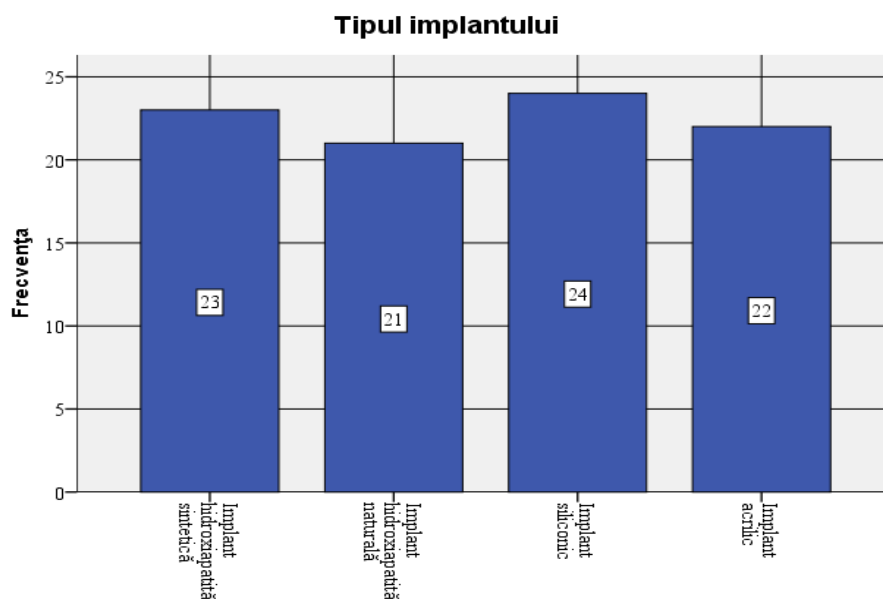


Figura 2: Tipurile de implant folosite în cadrul eșantionului

La 15 dintre pacienții luați în studiu (16,7%) s-au constatat apariția complicațiilor: 5 cazuri de infecții, 13 cazuri cu extruzii și 2 cazuri cu dehiscență. Din totalul celor 15 cazuri cu complicații, la 86,7% a apărut extruzia.

Având în vedere că toate cazurile de infecție au fost urmate de extruzie, situația complicațiilor apărute se prezintă astfel: 8 cazuri (8,9% din totalul pacienților studiați) doar cu extruzie, 5 cazuri (5,6%) de infecție urmată de extruzie și 2 cazuri (2,2%) cu dehiscență. În cea mai mare parte din cazuri cu complicații apare asocierea infecției cu extruzia, dehiscența nefiind asociată cu extruzia sau infecția.

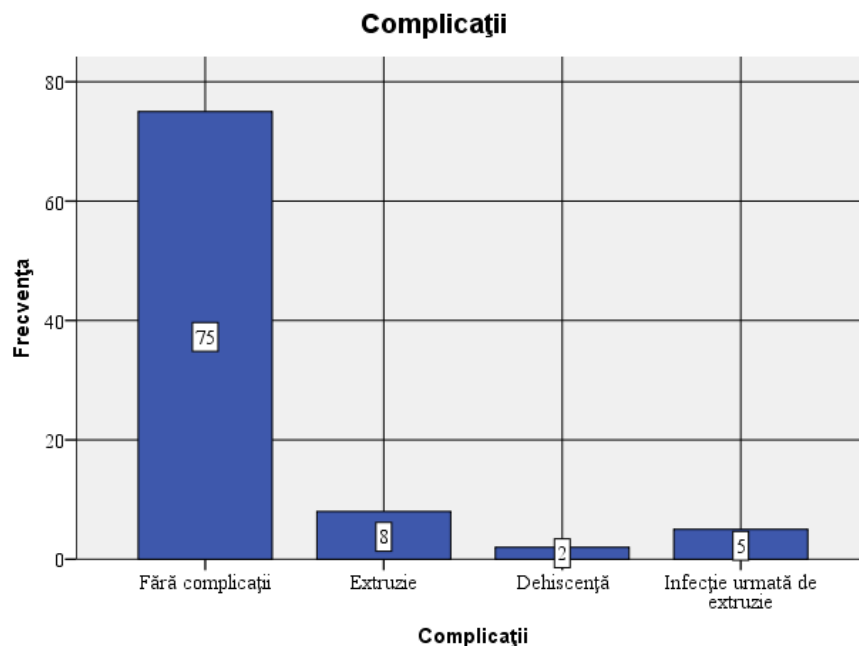


Figura 3: Frecvența complicațiilor- 8 cazuri (8,9% din totalul pacienților studiați) doar cu extruzie, 5 cazuri (5,6%) de infecție urmată de extruzie și 2 cazuri (2,2%) cu dehiscentă.

Verificarea obiectivului: Existența unei legături între tipul de implant folosit și prezența complicațiilor

Deși se observă că dehiscentă a apărut doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, numărul foarte mic al cazurilor ne împiedică să arătăm că acest tip de complicație apare mai frecvent în cazul acestor implanturi.

Dacă ne raportăm doar la persoanele din eșantion care au manifestat complicații, rezultatele obținute în urma aplicării testului chi-pătrat ne arată, de asemenea, o diferență nesemnificativă statistic ($\chi^2=11,750$; $df=6$, $p=0,068$) între pacienții cu diferite tipuri de implanturi în ceea ce privește prezența anumitor complicații, confirmând concluziile arătate anterior, adică *nu există o relație semnificativă statistic între tipul de implant folosit și apariția unui anumit tip de complicație*.

Discutii

Din punct de vedere al biocompatibilității toate materialele testate oferă pacientului o reabilitare a aspectului general bună, cu toate acestea implantul de hidroxiapatită fie sintetic sau coralin oferă o serie de avantaje ce includ o incidență mai mică a extruziei implantului și o rezistență mai bună la infecții. Shields și colab demonstrează în 3 lucrări consecutive pe un număr mare de cazuri ¹ că prezența dehiscentei conjunctivale și expunerea implantului de hidroxiapatită este redusă. Cu toate că implantele acrilice și de silicon au avantajul în plus al unui cost redus și al disponibilității imediate există o rată mai mare de infecție urmată de extruzie, observată atunci când luăm în calcul cazurile cu complicații, complicații asociate ce necesită reintervenție chirurgicală.

Concluzii

Rezultatele obținute ne-au ajutat să concluzionăm următoarele:

□ eșantionul studiat cuprinde subiecți din ambele sexe, reprezentanții sexului masculin fiind în proporție de 55,6%, în timp ce reprezentantele sexului feminin în proporție de 44,4%, explicată prin rata mare a traumatismelor oculare la pacienții de sex masculin

□ vârsta medie a persoanelor din eșantion este de 56,41 de ani. Vârsta minimă este de 20 de ani, în timp ce vârsta maximă este de 93 de ani explicate pe de o parte prin intervențiile chirurgicale de tip cosmetic mai frecvente la primele decade de vârstă și prezența glaucomului neovascular ce presupune frecvent un timp îndelungat de boală la persoane aflate în decada VII-VIII de viață.

□ tipurile de implant au fost folosite într-o proporție relativ egală: la 26,7% dintre pacienți s-a folosit implantul siliconic, la 25,6% implantul cu hidroxiapatită sintetică (FCI3), pentru 24,4% implantul acrilic (PMMA), iar pentru 23,3% implantul cu hidroxiapatită naturală (Bio-Eye);

□ la 15 dintre pacienții luați în studiu (16,7%) s-au constatat apariția complicațiilor: 5 cazuri de infecții, 13 cazuri cu extruzii și 2 cazuri cu dehiscență. Având în vedere că toate cazurile de infecție au fost urmate de extruzie, situația complicațiilor apărute se prezintă astfel: 8 cazuri (8,9% din totalul pacienților studiați) doar cu extruzie, 5 cazuri (5,6%) de infecție urmată de extruzie și 2 cazuri (2,2%) cu dehiscență;

□ Deși se observă că dehiscența a apărut doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, numărul foarte mic al cazurilor ne împiedică a arăta că acest tip de complicație apare mai frecvent în cazul acestor implanturi. Acest lucru ar putea fi explicat prin faptul că implantarea în sacul scleral oferă protecție din punct de vedere al infecțiilor și al dehiscenței plăgii. În schimb există un număr mai mare de complicații asociate (infecție urmată de extruzie) în cazul implantelor acrilice și de silicon ce conferă un grad de severitate mai mare acestor tipuri de complicații, ce necesită ulterior o nouă intervenție chirurgicală de re- protezare a cavității anoftalmice. Consider că alegerea tipului de implant, deși vine după un proces de informare a pacientului, trebuie să includă și o analiză cost-eficiență a acestuia, punând în balanță mai ales la populația tânără a posibilității unor noi reintervenții chirurgicale.

STUDIU COMPARATIV AL IMPLANTELOR INTEGRATE VERSUS NON-INTEGRATE LA PACIENȚII ENUCLEAȚI

Obiectivul studiului

Studiul de față are ca obiectiv o analiză calitativă a două tipuri de implante oculare integrat și non-integrat, comparând intervențiile chirurgicale de enucleație a globului ocular și analizând eficacitatea și succesul lor terapeutic în ceea ce privește biocompatibilitatea și frecvența complicațiilor postoperatorii.

Lucrarea de față prezintă un studiu clinic, de cohortă, retrospectiv, nerandomizat, comparativ ce analizează pacienți supuși unei enucleații în perioada ianuarie 2004-decembrie 2011. Abordul chirurgical a fost urmat de implantarea în cavitatea anoftalmică a unui implant de hidroxiapatită (coralină sau sintetică) sau a unui implant non integrat (acrilic sau siliconic).

Rezultate

Caracteristicile descriptive ale eșantionului sunt prezentate mai jos:

Se constată că vârsta medie a persoanelor din eșantion este de 48,07 de ani. Vârsta subiecților se abate de la medie în plus sau în minus cu 19,73 ani. Modul (valoarea modală) este multiplu și are valoarea cea mai mică de 28 de ani. Vârsta minimă este de 4 de ani, în timp ce vârsta maximă este de 79 de ani.

Cele mai folosite implanturi la pacienții luați în studiu au fost cele siliconice (26,1% din totalul cazurilor), urmate îndeaproape de cele acrilice (23,9%), cele cu hidroxiapatită sintetică (20,5%) și cele cu hidroxiapatită naturală (17,%). S-au utilizat și implanturile cu hidroxiapatită naturală meșată (9,1% din cazuri) și cele cu hidroxiapatită sistetică meșată (3,4%).

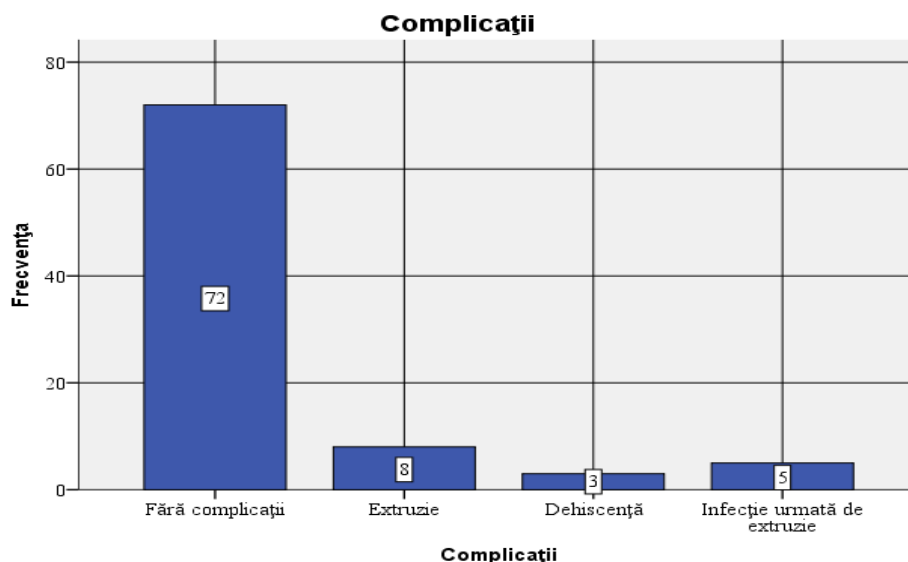


Figura 4 : Frecvența complicațiilor în lotul studiat- 3 cazuri (3,4%) cu dehiscentă, 8 cazuri (9,1%) cu extruzii și 5 cazuri (5,7%) de infecție urmată de extruzie. Asocierea celor două tipuri de complicații- infecție și extruzie conferă gravitate suplimentară primei.

Verificarea obiectivului: Existența unei legături între tipul de implant folosit și prezența complicațiilor

Testul Chi pătrat bivariat (χ^2) a indicat lipsa unei diferențe semnificative între tipurile de implanturi folosite și apariția anumitor complicații ($\chi^2=24,769$; $df=15$, $p=0,054$).

Având în vedere valoarea nivelului de semnificație obținută și care este foarte apropiată de pragul convențional de 0.05, cred că nu trebuie să ignorăm veridicitatea ipotezei de cercetare și anume existența unei relații între tipul implantului folosit și apariția anumitor complicații. Coroborând cu datele din tabelul încrucișat de mai jos, se observă că dehiscența apare doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, însă numărul lor este mic, în timp ce cazurile de extruzie apar într-o proporție covârșitoare doar în cazul implanturilor acrilice și siliconice.

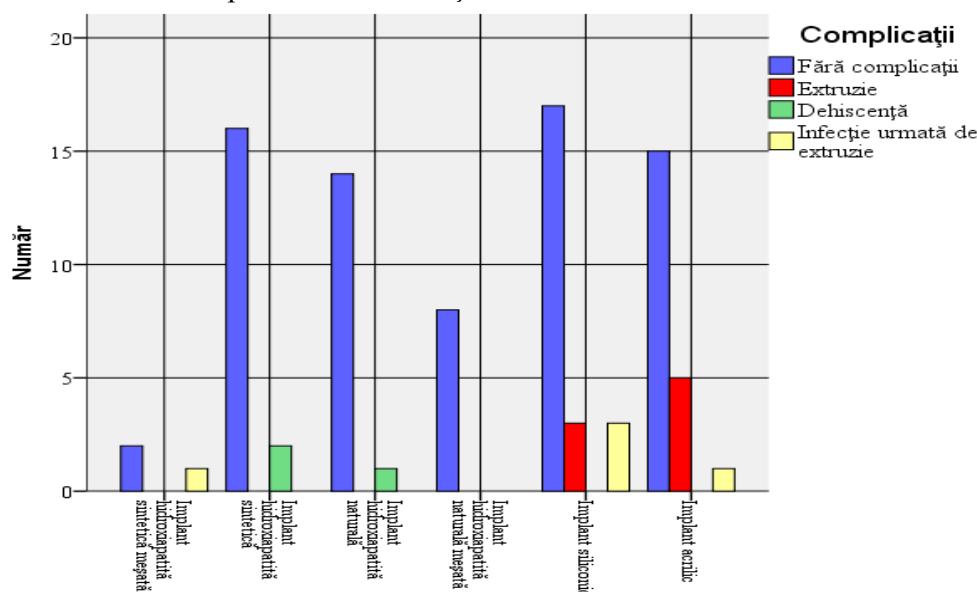


Figura 5 : Frecvența complicațiilor în funcție de tipul implantului. În cazul implantelor de integrate rata de complicații este mică, însă se observă raportat la numărul de cazuri o incidență mai mare a infecției urmată de extruzie la implantele de hidroxiapatită sintetică meșată. La implantele non-integrate rata complicațiilor severe este mai mare.

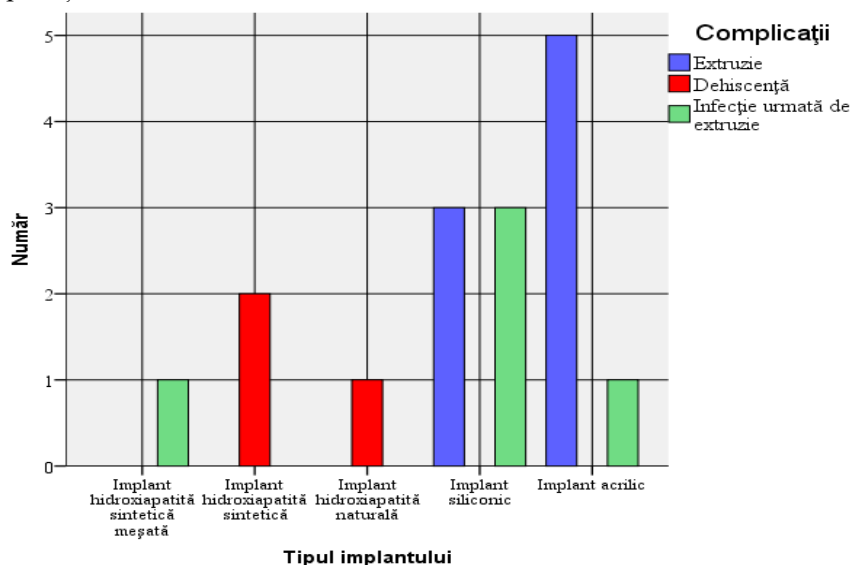


Figura 6: Tipul complicațiilor în funcție de tipul implantului: Se observă că dehiscența apare doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, însă numărul lor este mic, în timp ce cazurile de extruzie apar într-o proporție covârșitoare doar în cazul implanturilor acrilice și siliconice

Luând în calcul strict cazurile cu complicații, rezultatele obținute ne arată o diferență semnificativă statistic ($\chi^2=19,867$; $df=8$, $p=0,011$) între tipurile de implant folosite în ceea ce privește apariția anumitor complicații, confirmând astfel concluziile de mai sus.

Valoarea coeficientului V a lui Cramer (Cramer's $V=0,788$) ne indică o relație de intensitate mare între cei doi factori: tipurile de implant folosite și tipurile de complicații apărute.

Discuții

În urma analizei rezultatelor studiului putem spune că dehiscenta apare doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, însă numărul lor este mic, în timp ce cazurile de extruzie apar într-o proporție covârșitoare doar în cazul implanturilor acrilice și siliconice. Datele din literatură confirmă incidența mai mare a complicațiilor de tip extruzie a implantelor non-integrate explicate și prin tendința la constricție a cavității anoftalmice ².

Dehiscenta este o complicație importantă ce necesită reintervenție pentru acoperirea defectului (în cazurile prezente în studiu s-a practicat autotransplant prin acoperire cu mucoasă bucală), apariția acesteia fiind explicată și prin faptul că implantul integrat și proteza mobilă permit aplicarea unor forțe de forfecare mai mari în zonele slabe din punct de vedere mecanic, care sunt solicitate suplimentar și unde deja a survenit un proces de cicatrizare, adică la nivelul suturilor conjunctivei și capsulei Tenon.

Concluzii

Rezultatele obținute ne-au ajutat să concluzionăm următoarele:

- eșantionul studiat cuprinde subiecți din ambele sexe, în proporții relativ egale, reprezentanții sexului masculin fiind în proporție de 52,3%, în timp ce reprezentantele sexului feminin în proporție de 47,7%, proporție explicată prin rata mare de intervenții chirurgicale post-traumatice, mai frecvente la populația de sex masculin.
- vârsta medie a persoanelor din eșantion este de 48,07 de ani. Vârsta minimă este de 4 de ani, în timp ce vârsta maximă este de 79 de ani, vârste extreme date de incidența la această vârstă a patologiei maligne oculare (retinoblastom la copii, respectiv melanom malign în populația adultă)
- cele mai folosite implanturi la pacienții luați în studiu au fost cele siliconice (26,1% din totalul cazurilor), urmate îndeaproape de cele acrilice (23,9%), cele cu hidroxiapatită sintetică (20,5%) și cele cu hidroxiapatită naturală (17,%). S-au utilizat și implanturile cu hidroxiapatită naturală meșată (9,1% din cazuri) și cele cu hidroxiapatită sistetică meșată (3,4%);
- s-a constatat apariția complicațiilor la 16 pacienți (18,2%): 5 cazuri de infecție, 13 de extruzie și 3 cu dehiscentă. Toate cazurile de infecții au fost urmate de extruzii, astfel că avem 3 cazuri (3,4%) cu dehiscentă, 8 cazuri (9,1%) cu extruzii și 5 cazuri (5,7%) de infecție urmată de extruzie;
- Se observă că dehiscenta apare doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, însă numărul lor este mic, în timp ce cazurile de extruzie apar într-o proporție covârșitoare doar în cazul implanturilor acrilice și siliconice. Concluziile sunt confirmate dacă luăm în calcul doar cazurile cu complicații.

STUDIU COMPARATIV AL MĂSURĂTORILOR TOPOGRAFICE ALE PLEOAPELOR ȘI ORBITEI LA PACIENȚII EVISCERAȚI CU IMPLANTE DE HIDROXIAPATITĂ VERSUS PMMA

Obiectivul studiului:

Înaintarea în vârstă duce la o laxitate a țesuturilor și grăsimii orbitale care contribuie la etiologia multor afecțiuni ale pleoapelor ca ectropionul, entropionul, dermatoșalazisul sau blefaroptoza. Aceste modificări pot afecta poziția pleoapelor, a globului ocular sau sprâncenelor iar intervențiile chirurgicale pot contribui la aspectul cosmetic final mai ales după eviscerație și protezare a cavității anoftalmice .

Tyers și Collin au descris prima oară în 1982 sindromul de cavitate insuficientă caracterizată prin sulcus superior adânc, aspect enoftalmic, ptoza pleoapei superioare și mapoziția pleoapei inferioare ce poate apare în special în cazul cavităților protezate insuficient ².

Prin acest studiu doresc să fac o comparație între cele 2 tipuri de implantate privind existența unor diferențe estetice între ochiul protezat și ochiul sănătos la 4 ani de la protezare, existența unor diferențe estetice între ochiul protezat cu implant acrilic și cel protezat cu implant de hidroxiapatită la 4 ani de la protezare și existența unei corelații între vârstă și aspectul estetic al ochiului protezat la 4 ani de la protezare.

Lucrarea de față prezintă un studiu clinic, de cohortă, retrospectiv, nerandomizat, comparativ ce analizează pacienți supuși unei eviscerații în perioada ianuarie 2006-decembrie 2010. Abordul chirurgical a fost urmat de implantarea în cavitatea anoftalmică a unui implant de hidroxiapatita coralină sau a unui implant non integrat (PMMA).

Populația investigată

Studiul de față a luat în calcul un eșantion de 43 de subiecți cu implant ocular.

Caracteristicile descriptive ale eșantionului sunt prezentate mai jos:

Sexul

Analizând structura eșantionului în funcție de sexul subiecților, se observă că bărbații dețin o pondere de 65,1%, în timp ce femeile reprezintă doar 34,9%.

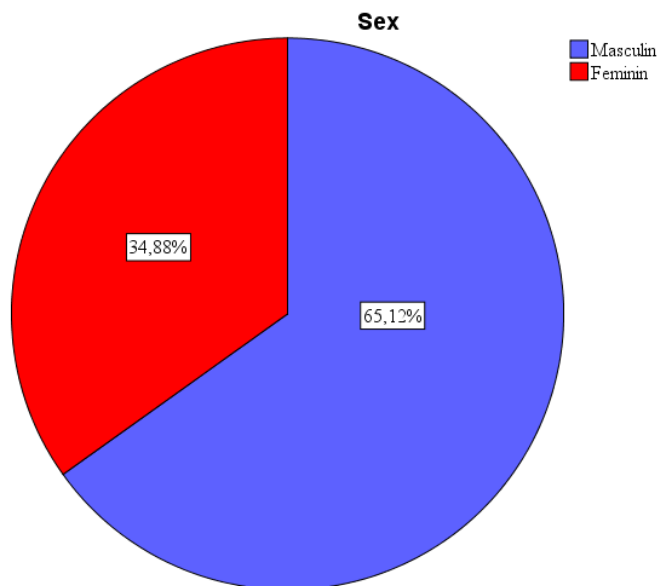


Figura 7 : Repartiția pe sexe a eșantionului: , se observă că bărbații dețin o pondere de 65,1%, în timp ce femeile reprezintă doar 34,9%.

Vârsta

Privind eșantionul prin prisma vârstei subiecților, se constată că vârsta medie a acestora este de 57,42. Vârsta se abate de la medie în plus sau în minus cu 5,36 ani. Valoarea modală (Mode) ne arată că vârsta de 58 a fost cel mai des întâlnită la persoanele din eșantion.

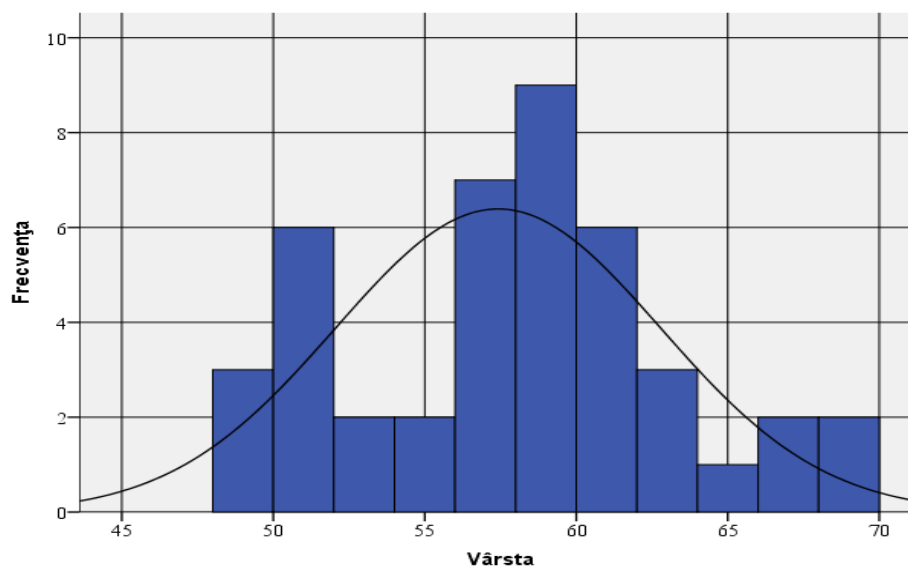


Figura 8: Variația vârstei în cadrul eșantionului:, se constată că vârsta medie a acestora este de 57,42. Vârsta se abate de la medie în plus sau în minus cu 5,36 ani.

Implantul acrilic a fost folosit la 23 dintre pacienții studiați (53,5%), în timp ce implantul cu hidroxiapatită naturală a fost folosit la 20 dintre pacienți (46,5%).

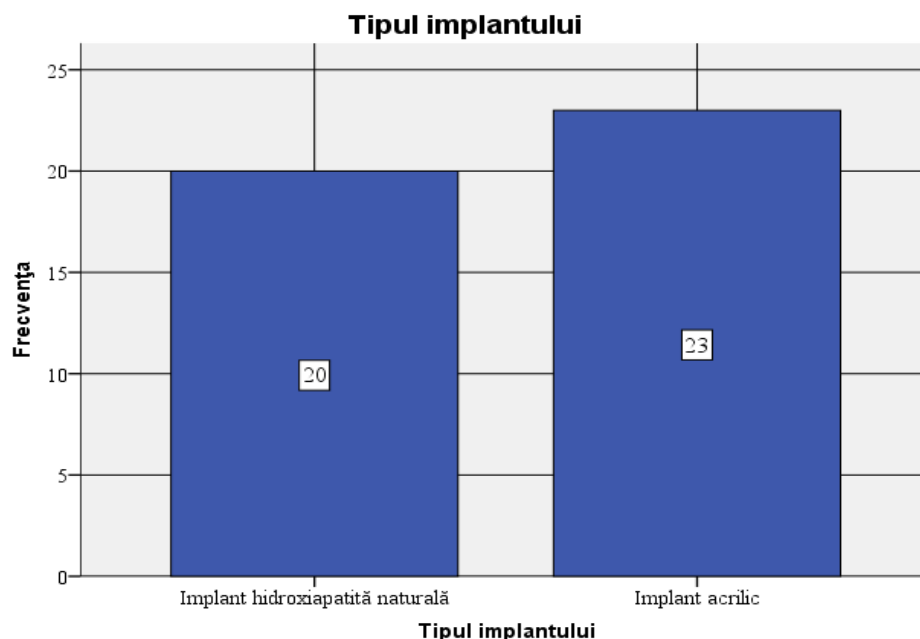


Figura 9 : Tipul implantelor folosite în cadrul eșantionului : 23 dintre pacienții studiați (53,5%) au avut implant non integrat acrilic (PMMA), în timp ce implantul cu hidroxiapatită naturală a fost folosit la 20 dintre pacienți (46,5%).

Verificarea obiectivului 1: Existența unor diferențe estetice între ochiul protezat și ochiul sănătos la 4 ani de la protezare

Pentru a compara nivelul estetic al ochiului operat cu nivelul ochiului sănătos la 4 ani de la protezare, am recurs la testul t pentru eșantioane dependente (perechi). Testul a fost aplicat pentru a compara apertura palpebrală, fisura orizontală și rezultatul exoftalmometriei.

Apertura palpebrală medie la ochiul operat a fost de 12.05, în timp ce la ochiul sănătos a fost de 10,19.

Fisura orizontală la ochiul operat a avut o medie de 26.72, în timp ce la ochiul sănătos a avut o medie de 29,12.

În ceea ce privește exoftalmometria, la ochiul operat valoarea medie a fost de 11.05, în timp ce la ochiul sănătos de 13,88.

Se constată, în ceea ce privește fiecare factor, că mediile obținute diferă semnificativ: pentru apertura palpebrală ($t=8,469$; $df=42$; $p<0,001$), pentru fisura orizontală ($t=-11,811$; $df=42$; $p<0,001$), iar pentru exoftalmometrie ($t=-12,445$; $df=42$; $p<0,001$)

Rezultatele obținute arată diferențe semnificative ale aspectului estetic între ochiul operat și cel sănătos la 4 ani de la protezare.

Paired Samples Statistics					
		Mean	Std. Deviation	Std. Error	
air 1	P	12,05	1,174	,179	
		10,19	,732	,112	

air 2	P	Fisura orizontală ochi operat	2 6,72	3	2,027	,309
		Fisura orizontală ochi normal	2 9,12	3	1,434	,219
air 3	P	Exoftalmomet rie ochi operat	1 1,05	3	1,877	,286
		Exoftalmomet rie ochi normal	1 3,88	3	1,051	,160

Tabelul 1: Testul t pentru eşantioane dependente (perechi). Testul a fost aplicat pentru a compara apertura palpebrală, fisura orizontală şi rezultatul exoftalmometriei.

Verificarea obiectivului 2: Existenţa unor diferenţe estetice între ochiul protezat cu implant acrilic şi cel protezat cu implant de hidroxiapatită la 4 ani de la protezare

Pentru evaluarea din punct de vedere estetic al protezelor oculare la 4 ani de la operaţie, am recurs la calculul diferenţelor dintre ochiul sănătos şi cel operat în ceea ce priveşte apertura palpebrală, fisura orizontală şi rezultatul exoftalmometriei. După calculul acestor diferenţe, am făcut o medie a acestora şi am făcut o comparaţie între cazurile de implant cu hidroxiapatită naturală şi cele acrilice.

În cadrul eşantionului studiat, diferenţa dintre apertura palpebrală a ochiului operat şi a celui sănătos are o medie de 0,90 în cazul implanturilor cu hidroxiapatită naturală şi de 2,70 în cazul implanturilor acrilice.

Prin testul t pentru eşantioane independente s-a observat că există o diferenţă semnificativă statistic între diferenţa de aperturi ale ochiului operat şi celui sănătos la implanturile cu hidroxiapatită faţă de cele acrilice.

Putem afirma că în cazul implanturilor acrilice diferenţa dintre aperturile ochiului operat şi sănătos este semnificativ mai mare decât în cazul implanturilor cu hidroxiapatită naturală.

Media diferenţei dintre ochiul sănătos şi cel operat a fisurii orizontale în cazul implantului cu hidroxiapatită naturală a fost de 1.90, în timp ce în cazul implanturilor acrilice a fost de 2,86.

Prin rezultatul testului t pentru eşantioane independente s-a observat că media diferenţei dintre ochiul sănătos şi cel operat a fisurii orizontale în cazul implantului cu hidroxiapatită naturală diferă semnificativ statistic de media diferenţei dintre ochiul sănătos şi cel operat a fisurii orizontale în cazul implanturilor acrilice ($t=-2,404$; $df=41$; $p=0,021$).

Prin urmare, putem afirma că în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită naturală, fisura orizontală a ochiului operat este mult mai apropiată de fisura orizontală a ochiului sănătos, decât în cazul implanturilor acrilice.

Am procedat identic ca în cazurile anterioare şi pentru a determina diferenţele existente între cele două tipuri de implanturi privitor la rezultatul exoftalmometriei.

Media diferenţei dintre ochiul sănătos şi cel operat al rezultatului exoftalmometriei în cazul implantului cu hidroxiapatită naturală a fost de 1.65, în timp ce în cazul implanturilor acrilice a fost de 3,87.

Deoarece $p < \alpha(0,001)$, cu o probabilitate de 95%, putem afirma că diferenţa mediilor se situează între -2,838 şi -1,601, acceptând astfel faptul că media diferenţei dintre ochiul sănătos şi cel operat al rezultatului exoftalmometriei în cazul implantului cu hidroxiapatită naturală este semnificativ diferită de media diferenţei dintre ochiul sănătos şi cel operat al rezultatului exoftalmometriei în cazul implantului acrilic.

Verificarea obiectivului 3: Existența o corelație între vârstă și aspectul estetic al ochiului protezat la 4 ani de la protezare

Se observă că există o corelație semnificativă între vârstă, pe de o parte, și diferența de apertură dintre cei doi ochi ($\rho=0,322$, $n=43$, $p=0,035$) și diferența privind fisura orizontală dintre cei doi ochi, pe de altă parte ($\rho=0,503$, $n=43$, $p=0,001$), fapt ce arată că pe măsura înaintării în vârstă, diferențele dintre ochiul sănătos și cel operat în ceea ce privește apertura palpebrală și fisura orizontală se accentuează.

Nu același lucru se poate spune despre rezultatele exoftalmometriei, evoluția diferențelor dintre cei doi ochi nefiind legate neapărat de vârstă.

Discuții

Modificarea aspectului general al feței se produce odată cu înaintarea în vârstă printr-o laxitate a țesuturilor și grăsimii faciale. La nivelul pleoapelor și orbitei se produc o serie de modificări care contribuie la etiologia multor afecțiuni ale pleoapelor ca ectropionul, entropionul, dermatoșalazisul sau blefaroptoza. Aceste modificări pot afecta poziția pleoapelor, a globului ocular sau sprâncenelor iar intervențiile chirurgicale pot contribui la aspectul cosmetic final mai ales după eviscerație și protezare a cavității anoftalmice .

Sindromul de cavitate insuficientă descris de Tyers și Collin² caracterizat prin sulcus superior adânc, aspect enoftalmic, ptoza pleoapei superioare și poziția pleoapei inferioare ce apare în special în cazul cavităților protezate insuficient este în cazul implantelor acrilice aproape o regulă la mai mult de 4 ani de la protezare. Implantele integrate oferind avantajul motilității păstrează rapoartele anatomice normale mai multă vreme, modificările survenite la 4 ani de la protezare sunt minore.

Deoarece nu există date în literatură privind urmărirea acestor proteze durată mai îndelungată de 4 ani putem spune că implantul de hidroxiapatită reprezintă cea mai bună alternativă de implantare până la momentul actual, deși premisele pierderii de grăsime orbitală și a laxității țesuturilor impun reconsiderarea pe termen lung a unui implant cu dimensiune reglabilă ce ar putea depăși acest neajuns.

Concluzii

Rezultatele obținute ne-au ajutat să concluzionăm următoarele:

- există diferențe semnificative ale aspectului estetic între ochiul operat și cel sănătos la 4 ani de la protezare;
- în cazul implanturilor acrilice diferența dintre aperturile ochiului operat și sănătos este semnificativ mai mare decât în cazul implanturilor cu hidroxiapatită naturală;
- în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită naturală, fisura orizontală a ochiului operat este mult mai apropiată de fisura orizontală a ochiului sănătos, decât în cazul implanturilor acrilice;
- media diferenței dintre ochiul sănătos și cel operat al rezultatului exoftalmometriei în cazul implantului cu hidroxiapatită naturală este semnificativ diferită de media diferenței dintre ochiul sănătos și cel operat al rezultatului exoftalmometriei în cazul implantului acrilic;
- se observă că există o corelație semnificativă între vârstă, pe de o parte, și diferența de apertură dintre cei doi ochi și diferența privind fisura orizontală dintre cei doi ochi, pe de altă parte, fapt ce arată că pe măsura înaintării în vârstă, diferențele dintre ochiul sănătos și cel operat în ceea ce privește apertura palpebrală și fisura orizontală se accentuează. Nu același lucru se poate spune despre rezultatele exoftalmometriei, evoluția diferențelor dintre cei doi ochi nefiind legate neapărat de vârstă.

– implantul de hidroxiapatită reprezintă cea mai bună alternativă de implantare până la momentul actual, deși premisele pierderii de grăsime orbitală și a laxității țesuturilor impun reconsiderarea pe termen lung a unui implant cu dimensiune reglabilă ce ar putea depăși acest neajuns.

STUDIUL IMPLANTULUI DE HIDROXIAPATITĂ NANOSTRUCTURATĂ LA MODELUL ANIMAL EVISCERAT

Obiective:

În cadrul acestui studiu am urmărit ca obiectiv principal biocompatibilitatea unui implant cu potențial expandabil din hidroxiapatită nanostructurată (produsă de Institutul National de Materiale Rare și Neferoase, București) implantată la modelul animal pe glob eviscerat și ca obiectiv secundar rata de proliferare a țesutului fibrovascular în cadrul implantului.

Materiale nanocompozite

Sistemele hibride studiate în această lucrare au fost obținute prin *metoda hidrotermală ca tehnică inovativă de obținere a materialelor hibride organic-anorganice* [cerere de brevet nr.A200500313, autori Roxana M. Piticescu, G. C. Chițanu, M. Albușescu, R. M. Negriu]. Sinteza hidrotermală s-a desfășurat la temperaturi joase ($T < 120^{\circ}\text{C}$) și presiuni ridicate date de presiunea autogenă și presiunea externă introdusă în sistem³⁻⁷.

Metodologia intervenției chirurgicale:

Animalele utilizate au fost cântărite apoi anestezia generală a fost realizată cu Xilazină (Xilazin Bio, Maravet Animal Health) 0,15 ml/kgc administrată intramuscular, apoi după 10 minute s-a administrat ketamină intravenos (Ketaminol10, MSD Animal Health) în doză de 0,1 lm/kgc. După instalarea anesteziei generale am realizat decolarea conjunctivei perilimbic pe 360° , urmată de decolarea capsulei Tenon și keratotomie radiaară pe 360° .

Am chiuretat conținutul globului ocular cu ajutorul chiuretei scoțând coroida, irisul, cristalinul, vitrosul și retina. Am cauterizat vena și artera centrală a retinei după extragerea a 7 ml sânge necoagulat din sacul scleral. Am introdus în sacul scleral 0,2 mg de pulbere de hidroxiapatită nanostructurată. Am suturat sclera cu fire separate lăsând un spațiu de circa 2 mm pentru injectarea amestecului de hidroxiapatită nanostructurată amestecată cu sânge necoagulat.

Sângele necoagulat a fost amestecat în timpul suturii sclerei prin adăugarea la 4,5 ml ser a 0.3 mg pulbere nanostructurată obținându-se un volum de 5 ml produs. Acesta a fost injectat în sacul scleral suturat cu ajutorul unei seringi, introducându-se astfel cei 5 ml pulbere amestecată cu sânge. S-a practicat sutura sclerei și apoi a capsulei Tenon cu fir resorbabil 5-0. Sutura conjunctivei s-a realizat cu fire neresorbabile 8-0. S-a aplicat unguent cu antibiotic local (Tobrex, ung oftalmic, Alcon) și s-a administrat o primă doză de antibiotic general (Enrofloxacină- Ganadexil Enro 5%, Industrial Veterinaria SA 0,5 ml/kgc/zi).

Rezultate

Analiza CT realizată la o lună și la doua luni postoperator are următoarele valori în unități Hounsfield, prezentate în tabelul 2

	Densitate maximă implant hidroxiapatită la 1 lună post-operator (HU)	Densitate maximă implant hidroxiapatită la 2 luni post-operator (HU)	Densitate osoasă orbită normală(HU)
Iepure 1	400	629	989
Iepure 2	350	589	1008
Iepure3	430	588	1200
Iepure 4	260	498	970

Tabelul 2: densitatea implantului de hidroxiapatită măsurată la examenul CT în unități Hounsfield



Figura 10 : Implant de hidroxiapatită – aspect CT secțiune coronală la 1 lună postoperator. Se remarcă densitate osoasă crescută în interiorul implantului, dar neomogenă, cu zone de țesut fibrovascular

Analiza histopatologică realizată arată la în ochiurile materialului protetic, țesut fibrovascular și minim infiltrat inflamator polimorf (limfocite, plasmocite și polimorfonucleare neutrofile) și moderat frecvente celule gigante multinucleate de tip „corp străin” la nivelul interfeței cu hidroxiapatita precum și osteoclaste la interfața cu materialul nanocompozit de hidroxiapatită. La diferite niveluri în țesutului muscular și în sclera corespunzătoare se observă material amorf, acelular (fire chirurgicale mono și multifilament) bordate de celule gigant multinucleate de tip „corp străin”. (figura 11,12). Se poate observa că de la incizia și zona de sutură inițială pornește invadarea implantului cu material fibrovascular, iar prezența celulelor gigante multinucleate de tip corp străin în număr nu foarte mare atestă o compatibilitate bună, cel puțin egală cu a materialului de sutură.

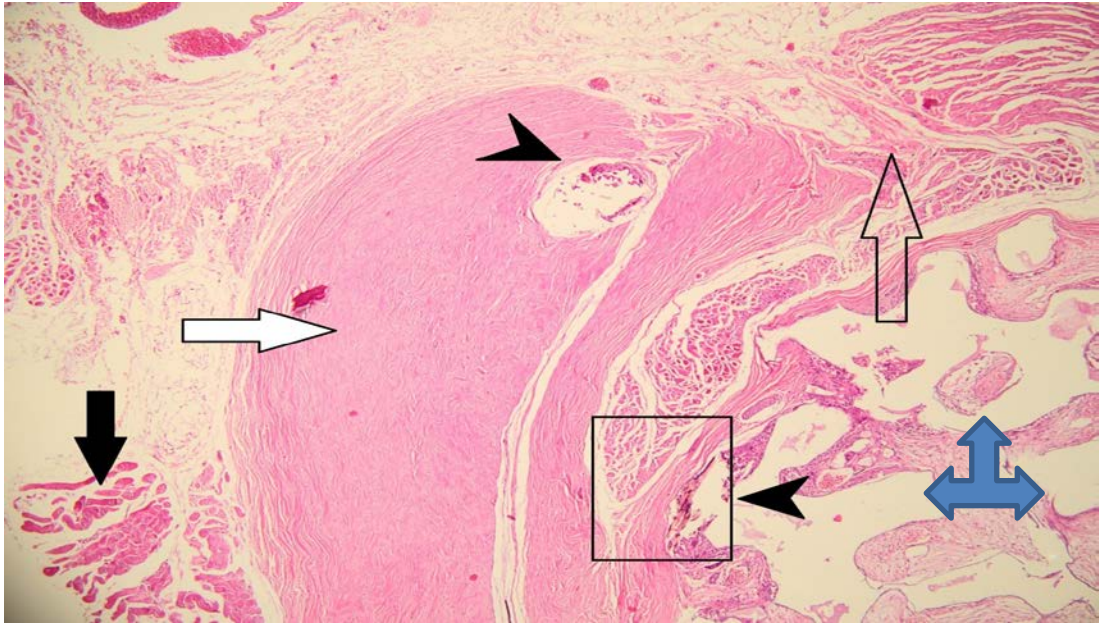


Figura 11: Aspect histopatologic al implantului de hidroxiapatită în colorație hematoxilină-eozină (HE)- subiect1. Se descriu următoarele structuri: săgeata neagră – mușchi striat, săgeata albă - rest de scleră, săgeata goală - locul inciziei, vârf săgeată - fire chirurgicale. Se observă proliferarea țesutului fibrovascular în interiorul implantului pornind de la locul inciziei și suturii cu distribuția uniformă prin materialul de hidroxiapatită nanostructurată (observat ca zone albe-gri marcate prin săgețile albastre). Țesutul fibrovascular prezent atestă vascularizația completă a implantului la 2 luni de la implantare cu tolerabilitate bună.

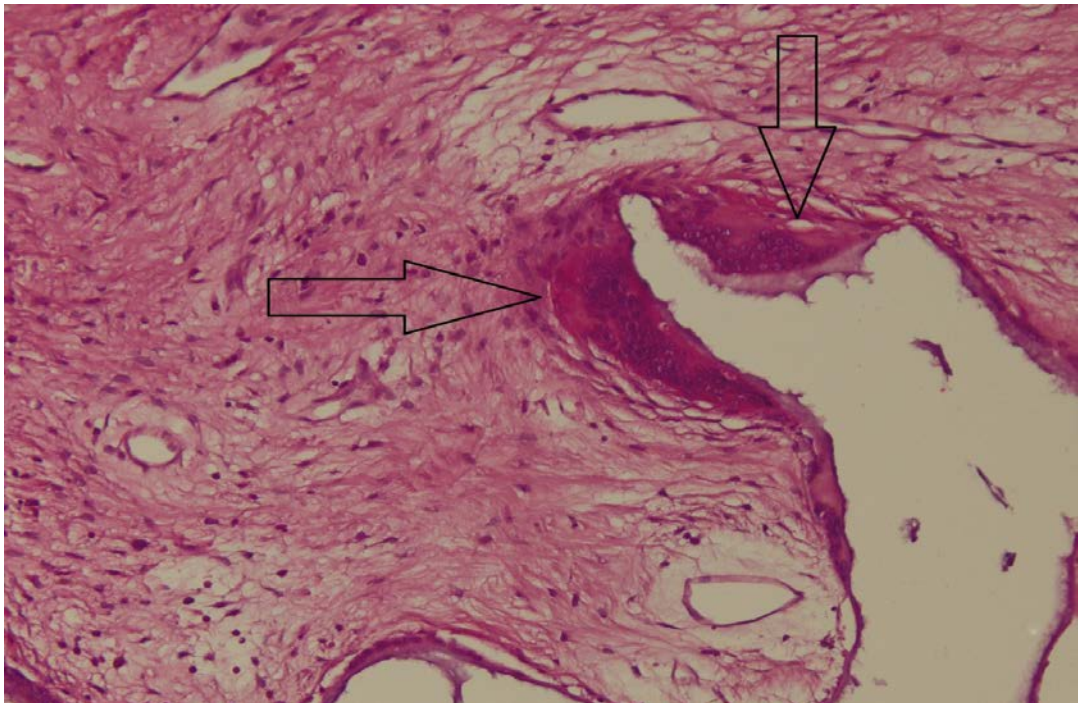


Figura 12 : Aspect histopatologic al implantului de hidroxiapatită în colorație hematoxilină-eozină (HE)- subiect 2. Marcate cu săgeți sunt osteoclastele la interfața cu materialul nanostructurat de hidroxiapatită. Prezența osteoclastelor atestă tendința de degradare a hidroxiapatitei necesară formării de nou țesut osos.

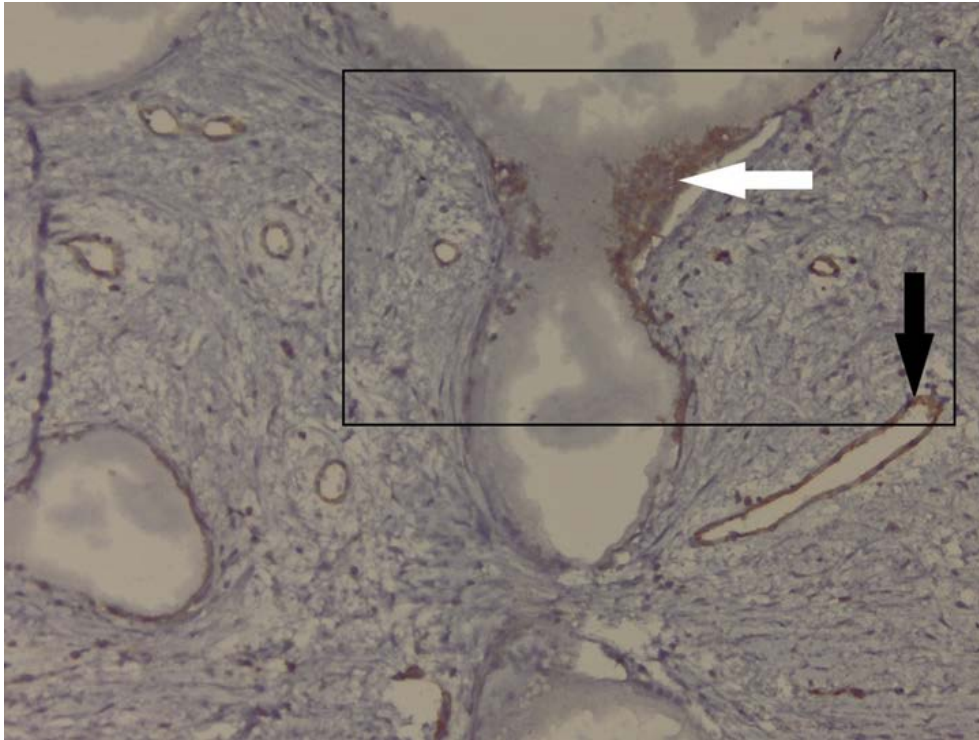


Figura 13: Aspect microscopic al implantului-colorație imunohistochimică CD31. Se remarcă prezența osteoclastelor CD31 + la nivelul ochiurilor implantului (chenar negru) de hidroxiapatită (săgeata albă) și prezența endoteliului vascular CD31 + (săgeata neagră);

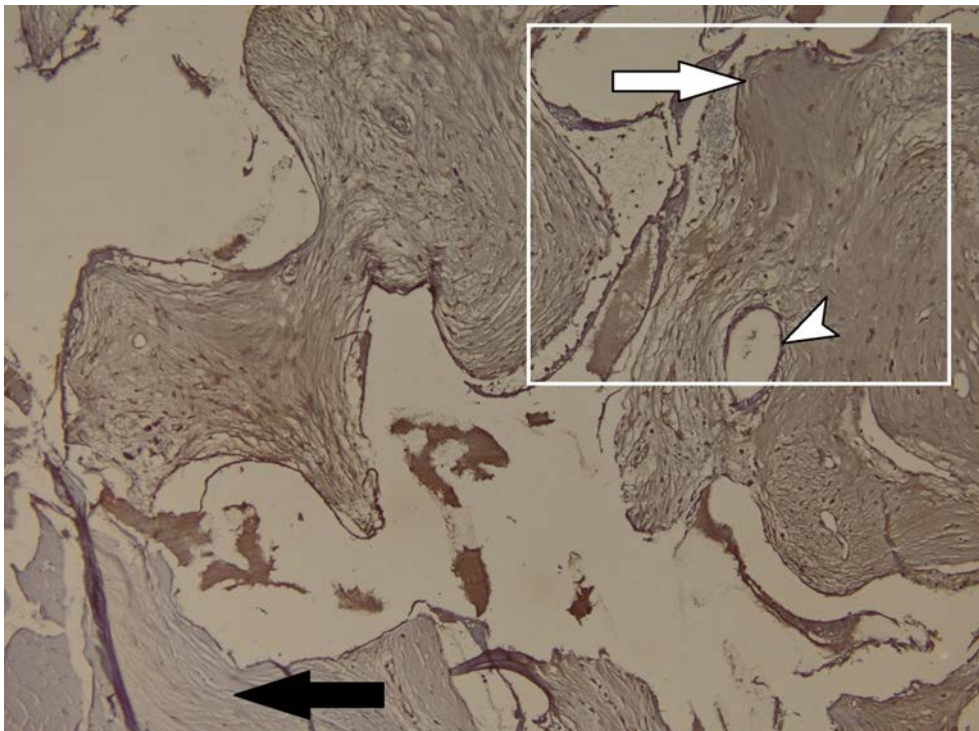


Figura 14: Aspect microscopic al implantului de hidroxiapatită în colorație imunohistochimică CD34. Se remarcă țesutul muscular negativ pentru CD34 (săgeata neagră), prezența endoteliilor vasculare ca martor intern pozitiv (vârf săgeată albă) și fibroblaști, pozitivi pentru CD34, la nivelul interfetei materialul protetic – hidroxiapatită(săgeata albă);

Discuții

Analiza CT realizată la o lună postoperator prezintă valori ale densității hidroxiapatitei nanostructurate din sacul scleral mai mici decât densitatea osoasă a modelului animal, dar cresc progresiv la 2 luni postoperator. Din punct de vedere al densității aceasta se situează peste densitatea țesutului fibros dar sub valoarea densității osului modelului animal.

Într-un studiu publicat de Froum și colab, unde o alogrefă sinusală a fost implantată la om și lăsată să survină vindecarea, s-a demonstrat că un volum osos de circa 25% din volumul osos normal este suficientă pentru suportul unui implant de titan⁸. În studiul realizat am descoperit o creștere progresivă pe măsura vindecării cu o maturare a țesutului nou format de la tipul 2 de densitate osoasă (300-500 HU) la tipul 1 de densitate osoasă (peste 500 HU).

Analiza histopatologică arată formare de țesut osos în interiorul implantului, prezența țesutului fibrovascular dar și a celulelor inflamatorii. De asemenea numărul mare de osteoclaste sunt marker al degradării hidroxiapatitei nanostructurate în producția locală de os nou.

Având în vedere existența unui proces infecțios extins la unul din subiecți ce a necesitat administrarea pe perioadă mai îndelungată de antibiotice generale și locale, prezența țesutului inflamator bogat în celule polimorfonucleare și limfocite reprezintă un marker valoros al existenței acestei complicații. Cu toate acestea este cunoscut faptul că țesutul de tip inflamator se transformă în timp, după rezoluția infecției, în țesut de tip fibros, cicatricial, ceea ce pentru acest tip de implant nu constituie un dezavantaj, doar poate fi considerată posibilitatea ca procesul de fibroză din interiorul implantului să dureze mai mult.

Concluzii:

Cresterea progresivă a formării de țesut fibros și osos nou pe măsura vindecării cu o maturare a țesutului nou format de la tipul 2 de țesut osos (300-500 HU) la tipul 1 de țesut osos (peste 500 HU) pledează pentru posibilitatea adaptării unui diblu și surub rapid la modelul animal. În plus analiza histologică a țesutului neoformat în interiorul sacului scleral relevă formarea rapidă de material osos și osteoid alături de țesut fibrovascular ceea ce reprezintă o premiză importantă în promovarea materialelor nanostructurate de hidroxiapatită în protezarea cavității anoftalmice. Mai mult decât atât și prezența celulelor CD31 și CD34 pozitive pledează pentru angiogeneză și fibrogeneză rapidă.

STUDIUL IMPLANTULUI NANOSTRUCTURAT DE HIDROXIAPATITĂ PENTRU PROTEZAREA ÎN CAZUL FRACTURILOR DE PERETE INFERIOR ȘI MARGINEA INFERIOARĂ A ORBITEI LA MODELUL ANIMAL

Obiectiv:

În cadrul acestui studiu am urmărit ca obiectiv principal integrarea unui implant preformat din hidroxiapatită nanostructurată (produs de Institutul National de Materiale Rare și Neferoase, București) implantat la modelul animal pe un defect de perete inferior (podeaua) orbital și marginea inferioară a orbitei și ca obiectiv secundar rata de proliferare a țesutului fibrovascular în cadrul implantului.

Material și metodă:

Materialul nanostructurat

Sistemele nanostructurate studiate în această lucrare au fost obținute prin metoda hidrotermală ca tehnică inovativă de obținere a materialelor organic-anorganice [cerere de brevet nr.A200500313, autori Roxana M. Piticescu, G. C. Chițanu, M. Albulescu, R. M. Negriu]. Sinteza hidrotermală s-a desfășurat la temperaturi joase ($T = 800^{\circ}\text{C}$) și presiuni ridicate ($P=1\text{ t}$) timp de 30 minute, date de presiunea autogenă și presiunea externă introdusă în sistem³⁻⁷.

Implantul preformat a fost realizat în formă rotundă de dimensiuni 0.4 cm diametru iar la implantare s-au realizat pe suprafața sa 2 șanțuri pentru trecerea unui fir 5-0 resorbabil pentru atașare la periost.

Metodologia intervenției chirurgicale:

Animalele utilizate au fost cântărite apoi anestezia generală a fost realizată cu Xilazină (Xilazin Bio, Maravet Animal Health) 0,15 ml/kgc administrată intramuscular, apoi după 10 minute s-a administrat ketamină intravenos (Ketaminol10, MSD Animal Health) în doză de 0,1 ml/kgc. Am administrat în cantusul lateral și în fundul de sac conjunctival inferior câte 0.15 ml adrenalina 1/100.000 pentru o bună hemostază locală. După instalarea anesteziei generale am realizat o cantotomie laterală și cantoliză iar pentru vizualizarea mai bună al peretelui inferior am plasat un fir tractor 4.0 mătase prin pleoapa inferioară. Am realizat incizia conjunctivei la nivelul fornixului inferior și disecția în planul dintre mușchiul orbicular și septul orbital spre marginea inferioară a orbitei. Am deschis septul orbital și am ridicat periostul orbital de la nivelul marginii inferioare a orbitei. Cu ajutorul unui trepan atașat unui micromotor de uz stomatologic am realizat un defect în peretele orbital inferior de circa 0.5 mm diametru. Am plasat implantul de hidroxiapatită în defectul preformat și am suturat firele de resorbabile de periostul osos. Defectul rezidual de circa 0.1 mm a fost umplut cu pulbere de hidroxiapatită nanostructurată. Am suturat periostul și am închis septul orbital cu fire resorbabile 8.0. Am suturat conjunctiva cu fire separate resorbabile 8.0 și am suturat cantusul lateral cu fire neresorbabile 6.0. Am aplicat unguent cu tobramicină 0,3% și dexametazonă 0,1% (Tobradex, ung.oft, Alcon) și am administrat o doză de enrofloxacină (Ganadexil Enro 5%, Industrial Veterinaria SA) 0,5 ml/kgc/zi.

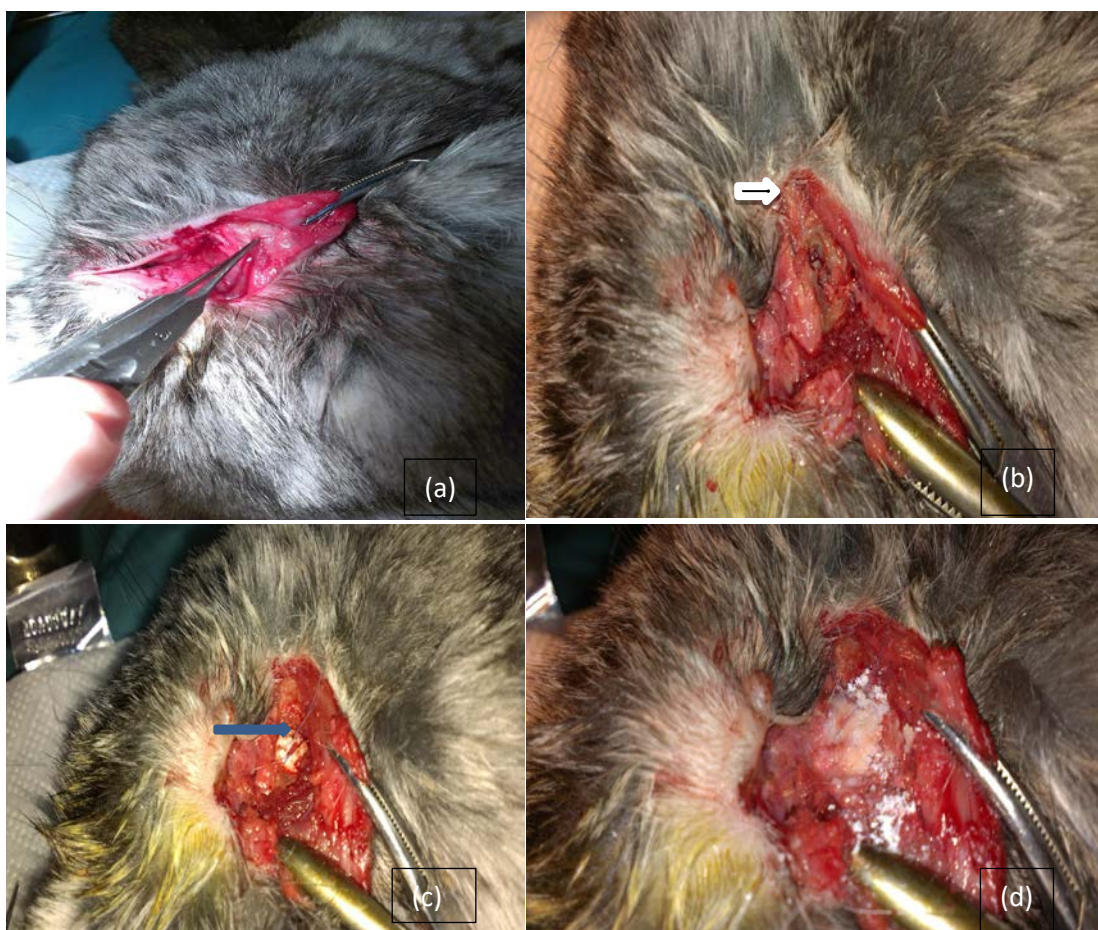


Figura 15: Aspect intraoperator (a) abordul transconjunctival și cantototomia laterală permit decolarea facilă până la nivelul periostului marginii inferioare a orbitei (b) se realizează un defect în peretele orbital inferior și marginea orbitală de 0.5 cm (săgeata albă) (c) se plasează implantul din hidroxiapatită și poliuretan în defectul podelei orbitei și de suturează la periost (săgeata albastră) (d) se acopera cu pulbere de hidroxiapatită nanostructurată.

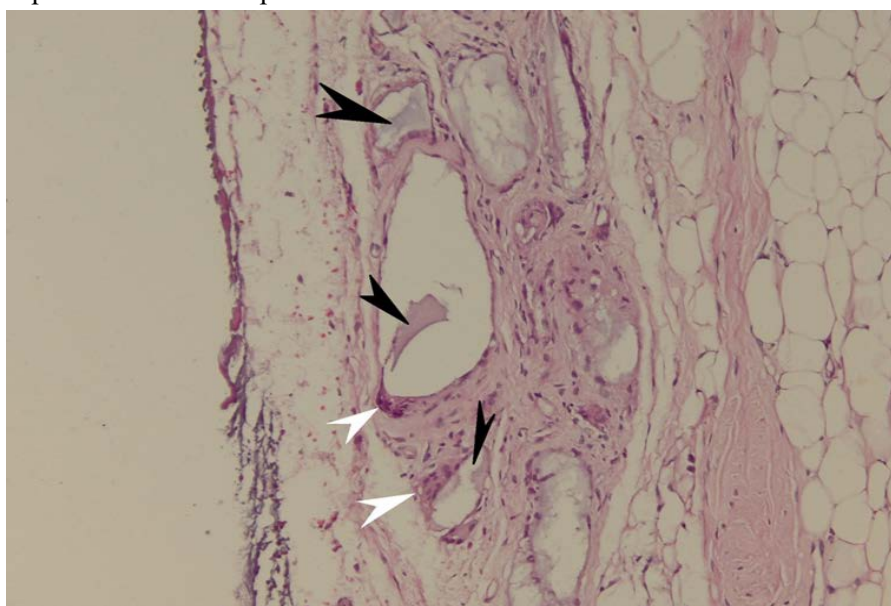


Figura 16: Aspect microscopic al implantului în colorație HE X 200. Se remarcă prezența osteoclastelor (vârf săgeată albă) bogați în mitocondrii și cu nucleu mari - semn de activitate, la interfața cu hidroxiapatita (vârf săgeți negre)

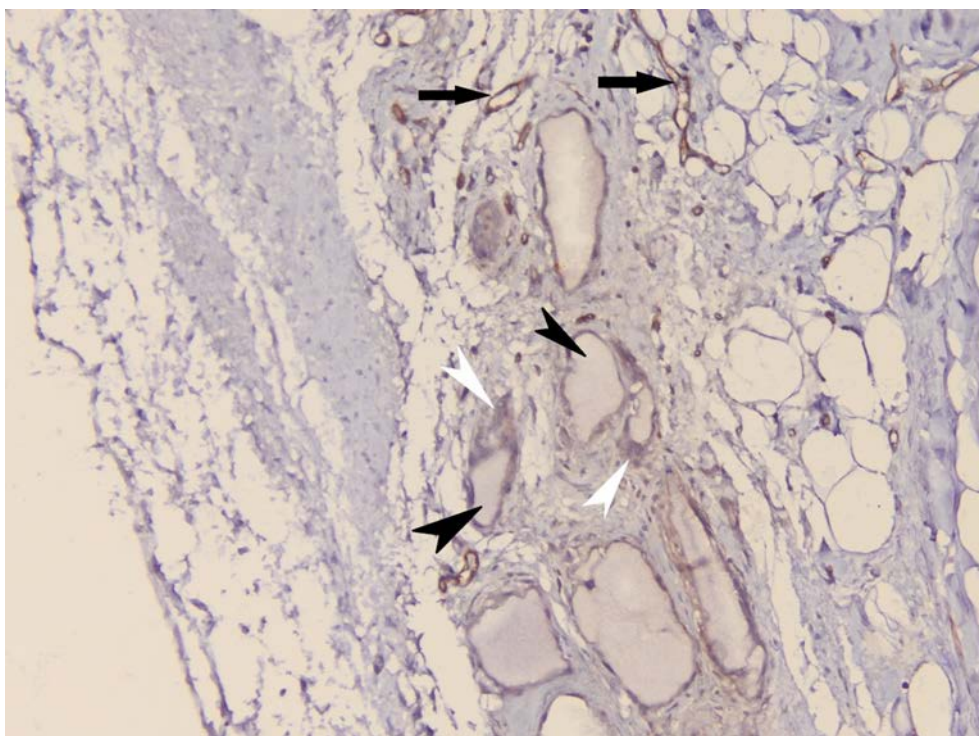


Figura 17 : Aspect al implantului de hidroxiapatită în colorație imunohistochimică CD31. Se remarcă prezența cristalelor de hidroxiapatită de la nivelul defectului osos (vârf săgeți negre) și a osteoclastelor - pozitive pentru CD31(vârf săgeți albe). Ca martor intern se observă prezența endoteliilor vasculare pozitive pentru CD31 (săgeți negre).

Discuții

Analiza CT realizată la o lună postoperator prezintă valori ale densității implantului hibrid de hidroxiapatită nanostructurată de la nivelul defectului osos mai mici decât densitatea osoasă a modelului animal, dar cresc progresiv la 2 luni postoperator. Din punct de vedere al densității aceasta se situează peste densitatea țesutului fibros dar sub densitatea osoasă a modelului animal.

Implantul de hidroxiapatită nanostructurată la 1 lună postoperator prezintă densitate bună dar în două cazuri se remarcă persistența unui plan de clivaj între implant și os, demonstrată prin prezența unui țesut fibrovascular cu densitate mică ($HU=40$). La un subiect se observă prezența unui plan de clivaj mare, explicația acestui fenomen ar putea fi legată de diferența mare dintre densitatea țesutului fibrovascular și densitatea corticalei osoase ($HU=1120$) care face ca vizibilitatea țesutului fibrovascular să fie interpretată ca lipsă de substanță.

Implantul de hidroxiapatită nanostructurată la 2 luni postoperator prezintă la examenul CT densitate mai aproape de densitatea osoasă a modelului animal și absența în majoritatea cazurilor a planului de clivaj, semn cert al integrării implantului în țesutul osos.

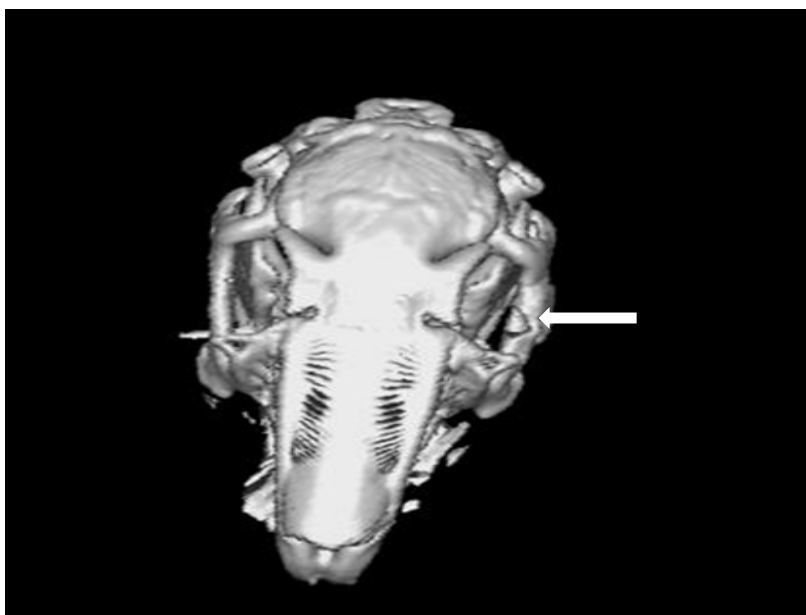


Figura 18 : Iepure1-reconstrucție osoasă CT 3D. Implantul de hidroxiapatită nanostructurată la 1 lună postoperator (săgeată). Se remarcă persistența unui plan de clivaj între implant și os, demonstrată prin prezența unui țesut fibrovascular cu densitate mică (HU=40)

Concluzii: Analiza implantului de hidroxiapatită nanostructurată preformat cu aplicație în fracturi ale orbitei prin examen CT realizată la o lună postoperator prezintă valori ale densității implantului hibrid de hidroxiapatită nanostructurată de la nivelul defectului osos mai mici decât densitatea osoasă a modelului animal, dar care cresc progresiv la 2 luni postoperator. Integrarea implantului nanostructurat este bună, acoperirea defectului osos fiind completă. În plus analiza histologică și imunohistochimică CD31 arată dezvoltare de țesut fibros în jurul defectului osos și integrare a implantului bună. Implanturile preformate de hidroxiapatită nanostructurată pot reprezenta o alternativă la implanturile existente pentru protezarea fracturilor de pereți orbitari.

CONCLUZII FINALE

Evaluarea rezultatelor obținute în cadrul celor 5 studii efectuate , 3 clinice și 2 preclinice pe model animal mi-au permis concluzionarea următoarelor:

1. În studiul implantelor integrate și non integrate în cazul pacienților eviscerați nu se constată o relație semnificativă statistic între tipul de implant folosit și apariția unui anume tip de complicație. **Deși se observă că dehiscenta a apărut doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, numărul foarte mic al cazurilor ne împiedică a arăta că acest tip de complicație apare mai frecvent în cazul acestor implanturi. Explicația este legată de faptul că plasarea în sacul scleral oferă o rezistență mai bună la infecție, extruzie și dehiscentă. Pe de altă parte există o un număr mare de complicații asociate- infecție urmată de extruzie ce conferă o gravitate suplimentară acestor tipuri de complicații, care apar mai frecvent în cazul implantelor acrilice și siliconice.**

2. În studiul implantelor integrate și non integrate la pacienții enucleați se observă că dehiscenta apare doar în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită, însă numărul lor este mic, în timp ce cazurile de extruzie apar într-o proporție covârșitoare doar în cazul implanturilor acrilice și siliconice. Putem concluziona că **implantele integrate de hidroxiapatită** fie gata meșate sau înveite preoperator **permit o integrare mai bună a protezei față de implantele non integrate, fiind astfel de preferat în cazul pacienților enucleați.**

3. Dacă analizăm aspectul estetic al ochiului operat față de ochiul sănătos la pacienții eviscerați în cazul implanturilor acrilice diferența dintre aperturile ochiului operat și sănătos este semnificativ mai mare decât în cazul implanturilor cu hidroxiapatită naturală, la fel în cazurile implanturilor cu hidroxiapatită naturală, fisura orizontală a ochiului operat este mult mai apropiată de fisura orizontală a ochiului sănătos, decât în cazul implanturilor acrilice. În plus am analizat impactul vârstei asupra ochiului protezat și ochiului sănătos unde am descoperit diferențe statistic semnificative, fapt ce arată că **pe măsura înaintării în vârstă, diferențele dintre ochiul sănătos și cel operat în ceea ce privește apertura palpebrală și fisura orizontală se accentuează.** Putem concluziona că **motilitatea superioară a implanturilor integrate permit păstrarea aspectului natural al ochiului operat și că modificările naturale ce apar datorită vârstei sunt mai accentuate în cazul implantelor acrilice.**

4. Tot din punct de vedere estetic, analiza exoftalmometriei, unde în cazul implantului cu hidroxiapatită naturală media diferenței dintre ochiul sănătos și cel operat este mică, relevă la pacienții cu implant acrilic o diferență între ochiul operat și cel sănătos mai mare, pledând pentru **existența la 4 ani de la implantare a unui grad mai mare de enoftalmie la implantele non-integrate.**

Concluziile studiilor clinice m-au făcut să caut astfel răspunsuri la problemele ridicate și anume:

- Realizarea unui implant integrat (hidroxiapatita prezintă până acum o alternativă cu biocompatibilitate excelentă) ce va permite ajustări din punct de vedere estetic

astfel încât neajunsurile legate de apertura și înălțimea fantei palpebrale să fie cât mai mici sau chiar absente. Gradul de enoftalmie de asemenea ar putea fi controlat prin injectarea progresivă a unui amestec de hidroxiapatită pulbere și sânge pentru mărirea implantului pe măsură ce apare atrofia grăsimii orbitare.

- Deoarece hidroxiapatita reprezintă un material cu o bună compatibilitate am dori realizarea unui implant cu o viteză de vindecare și proliferare mare astfel încât timpul necesar de așteptare pentru protezarea finală să fie scurtat, din acest motiv propunerea de nanomateriale bazate pe hidroxiapatită ce oferă o suprafață mare de contact cu celulele vii cu potențial de proliferare în cadrul implantului ridicat.

- Inexistența unui implant ideal pentru fracturile de pereți orbitari m-a făcut să cercetez posibila rapidă osteointegrare a unui implant preformat de hidroxiapatită nanostructurată.

Astfel din cele două studii preclinice pe model animal pot trage următoarele concluzii:

1. În studiul implantului de pulbere de hidroxiapatită nanostructurată la model animal eviscerat am descoperit o creștere progresivă a formării de țesut fibros și osos nou pe măsura vindecării cu o maturare a țesutului nou format de la tipul 2 de țesut osos (300-500 HU) la tipul 1 de țesut osos (peste 500 HU). Aceasta pledează pentru posibilitatea adaptării unui diblu și surub rapid la modelul animal. În plus analiza histologică a țesutului neoformat în interiorul sacului scleral relevă formarea rapidă de material osos și osteoid alături de țesut fibrovascular ceea ce reprezintă o premiză importantă în promovarea materialelor nanostructurate de hidroxiapatită în protezarea cavității anoftalmice. Mai mult decât atât și prezența celulelor CD31 și CD34 pozitive pledează pentru angiogeneză și fibrogeneză rapidă. **Implantul reglabil nanostructurat de hidroxiapatită este o alternativă promițătoare pentru pacienții ce suferă eviscerații sau enucleații, însă cercetări suplimentare și pe loturi mari sunt necesare.**

2. În cadrul studiului implantului de hidroxiapatită nanostructurată preformat cu aplicație în fracturi ale orbitei analiza CT realizată la o lună postoperator prezintă valori ale densității implantului hibrid de hidroxiapatită nanostructurată de la nivelul defectului osos mai mici decât densitatea osoasă a modelului animal, dar care cresc progresiv la 2 luni postoperator. Integrarea implantului nanostructurat este bună, acoperirea defectului osos fiind completă. În plus analiza histologică arată dezvoltare de țesut fibros în jurul defectului osos și integrare a implantului bună. **Implanturile preformate de hidroxiapatită nanostructurată pot reprezenta o alternativă la implanturile existente pentru protezarea fracturilor de pereți orbitari, fiind în același timp și cost –eficientă, realizarea unor implantate personalizate fiind posibilă prin folosirea imaginilor de reconstrucție CT și realizarea implantului personalizat prin 3D printing.**

Propunerea acestei teze dedicatorat de găsire a noi modalități de reconstrucție oculo-orbitară poate fi dusă mai departe prin îmbunătățirea implantelor propuse și realizarea de studii de fază II și III pentru aplicabilitate medicală imediată.

Bibliografie:

1. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Singh AD. Problems with the hydroxyapatite orbital implant: experience with 250 consecutive cases. *Br J Ophthalmol*. 1994; **78**(9): 702-6.
2. Tyers AG, Collin JR. Orbital implants and post enucleation socket syndrome. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1982; **102 (Pt 1)**: 90-2.
3. Popescu LM, Piticescu RM, Rusti CF, Maly M, Danani A, Kintzios S, et al. Preparation and characterization of new hybrid nanostructured thin films for biosensors design. *Materials Letters*. 2011; **65**(13): 2032-5.
4. Piticescu RM, Popescu LM, Buruiana T. Composites containing hydroxyapatite and polyurethane ionomers as bone substitution materials. *Dig J Nano Bio*. 2012; **7**: 477-85.
5. Vasile E, Popescu L, Piticescu R, Burlacu A, Buruiana T. Physico-chemical and biocompatible properties of hydroxyapatite based composites prepared by an innovative synthesis route. *Materials Letters*. 2012; **79**: 85-8.
6. Piticescu RM, Vilarnho P, Popescu L, Piticescu RR. Hydrothermal synthesis of perovskite based materials for microelectronic applications. *Journal of optoelectronics and advanced materials*. 2006; **8**(2): 543.
7. Piticescu RM, Chitanu GC, Meghea A, Giurginca M, Negroiu G, Popescu LM. Comparative study of in situ interactions between maleic anhydride based copolymers with hydroxyl apatite. *Key Engineering Materials*. 2008; **361**: 387-90.
8. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS. The use of mineralized allograft for sinus augmentation: An interim histological casereport from a prospective clinical study. *Compendium*. 2005; **26**: 259-268.
9. Beuerman RW, Pedroza L. Ultrastructure of the human cornea. *Microsc Res Tech*. 1996; **33**(4): 320-35.
10. Doughty MJ, Seabert W, Bergmanson JP, Blocker Y. A descriptive and quantitative study of the keratocytes of the corneal stroma of albino rabbits using transmission electron microscopy. *Tissue Cell*. 2001; **33**(4): 408-22.
11. Poukens V, Glasgow BJ, Demer JL. Nonvascular contractile cells in sclera and choroid of humans and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; **39**(10): 1765-74.
12. Freddo TF. Ultrastructure of the iris. *Microsc Res Tech*. 1996; **33**(5): 369-89.
13. Castro-Correia J. Understanding the choroid. *Int Ophthalmol*. 1995; **19**(3): 135-47.
14. Smelser GK. Electron microscopy of a typical epithelial cell and of the normal human ciliary process. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1966; **70**(5): 738-54.
15. Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*. 1983; **6**(2): 101-7.
16. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)*. 1990; **4** (Pt 2): 273-89.
17. Lee SC, Lee I, Koh HJ, Kim SH, Kwon OW. Massive suprachoroidal hemorrhage with retinal and vitreous incarceration; a vitreoretinal surgical approach. *Korean J Ophthalmol*. 2000; **14**(1): 41-4.
18. Hollenberg MJ, Burt WL. The fine structure of Bruch's membrane in the human eye. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1969; **4**(3): 296-306.
19. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *The Journal of comparative neurology*. 1990; **300**(1): 5-25.
20. Dumitrache M, Anitescu M, Carstocea B. [Laser treatment in diabetic retinopathy]. *Oftalmologia*. 1995; **39**(2): 159-69.

21. 21. Dumitrache M, Anitescu M, Gheorghe L. [The morphological substrate and histogenesis of systemic and ocular atherosclerosis]. *Oftalmologia*. 1995; 39(1): 11-7.
22. Popa DP, Tacorian D, Dumitrache M. [Atherosclerosis and retinal detachment]. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol*. 1978; 22(1): 11-4.
23. Pop DPD, Dumitrache M, Gavan G. [Obstructive retinal lesions]. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol*. 1985; 29(2): 81-6.
24. Harman A, Abrahams B, Moore S, Hoskins R. Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16-77 years. *The Anatomical record*. 2000; 260(2): 124-31.
25. Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth W. The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology*. 1981; 88(3): 283-8.
26. American Academy of Ophthalmology. Anterior Segment Panel. Cataract in the adult eye. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2001.
27. Dumitrache M, Ciocalteu AM. [Congenital anomalies of the vitreous body]. *Oftalmologia*. 2010; 54(2): 3-6.
28. Potop V, Dumitrache M. [Principles of treatment in ocular burns regarding the ocular surface and limbal stem cells]. *Oftalmologia*. 2005; 49(2): 27-34.
29. Potop V, Dumitrache M, Ciocalteu A. The surface of the eye--a superficial entity with deep repercussions. *J Med Life*. 2009; 2(1): 66-71.
30. Sellheyer K, Spitznas M. Ultrastructural observations on the development of the human conjunctival epithelium. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1988; 226(5): 489-99.
31. Steuhl K-P. Ultrastructure of the conjunctival epithelium. *Developments in ophthalmology*. 1988; 19: 1-104.
32. 32. Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Experimental eye research*. 2004; 78(3): 609-23.
33. Price KM, Gupta PK, Woodward JA, Stinnett SS, Murchison AP. Eyebrow and eyelid dimensions: an anthropometric analysis of African Americans and Caucasians. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009; 124(2): 615-23.
34. Jones LT. An anatomical approach to problems of the eyelids and lacrimal apparatus. *Archives of ophthalmology*. 1961; 66(1): 111-24.
35. American Academy of Ophthalmology. Pediatric Ophthalmology Panel. Esotropia and exotropia.
36. Wright KW, Spiegel PH. Pediatric ophthalmology and strabismus: Springer; 2003.
37. Iinuma T, Hirota Y, Ishio K. Orbital wall fractures. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994; 32(2): 81-3.
38. Kim SH, Ahn KJ, Lee JM, Choi KH, Han SH. The usefulness of orbital lines in detecting blow-out fracture on plain radiography. *Br J Radiol*. 2000; 73(876): 1265-9.
39. Ballinger PW, Frank ED, Merrill V. Merrill's atlas of radiographic positions & radiologic procedures. 10th ed. St. Louis, Mo.: Mosby; 2003.
40. Merrill V. Atlas of roentgenographic positions and standard radiologic procedures. 4th ed. Saint Louis: Mosby; 1975.
41. Rao VM, Sharma D, Madan A. Imaging of frontal sinus disease: concepts, interpretation, and technology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001; 34(1): 23-39.
42. Rao VM, el-Noueam KI. Sinonasal imaging. Anatomy and pathology. *Radiol Clin North Am*. 1998; 36(5): 921-39, vi.
43. Rao VM, Levin DC. Turf wars in radiology: the past, present, and future importance of training standards in imaging. *J Am Coll Radiol*. 2005; 2(7): 602-6.

44. Yanagisawa E, Smith HW, Thaler S. Radiographic anatomy of the paranasal sinuses. II. Lateral view. Arch Otolaryngol. 1968; 87(2): 196-209.
45. Unni K. Nair AJA, Emmett T. Cunningham Jr. Ophthalmic Pearls: Trauma Identifying Intraocular Foreign Bodies. American Academy of Ophthalmology Web Site: www.aao.org 2007 [cited 2007 2007]; Available from:
46. Gawler J, Sanders MD, Bull JW, du Boulay G, Marshall J. Computer assisted tomography in orbital disease. Br J Ophthalmol. 1974; 58(6): 571-87.
47. Totir M, Ciuluvică, R., Dinu, I., Careba, I., **Grădinaru, S.** biomaterials for orbital fractures repair. Journal of Medicine and Life. 2014; 7(4): 59-62.
48. Balta F, **Grădinaru S**, Ungureanu E, Ciuluvica R. BIOMATERIALS IN OPHTHALMOLOGY: HYDROXYAPATITE INTEGRATED ORBITAL IMPLANT AND NON-INTEGRATED IMPLANTS IN ENUCLEATED PATIENTS. Metalurgia International. 2013; **18**(8).
49. **Grădinaru S**, Totir M. , Iancu ,R. ,Leasu , C., Pricopie, S., Yasin ,S., Ciuluvică,R., Ungureanu ,E. Topographic measurements of eyelids and orbit in enucleated eyes with hydroxyapatite integrated implant versus PMMA implant Journal of Medicine and Life. 2014; 7(4): 71-4.
50. **Grădinaru S**, Popescu V, Leasu C, Pricopie S, Yasin S ,Ciuluvică R, Ungureanu E Hydroxyapatite ocular implant and non-integrated implants in eviscerated patients Journal of Medicine and Life. 2015 8(1)