

UNIVERSITATEA “TITU MAIORESCU” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

MATERIALE NANOSTRUCTURATE PENTRU APLICAȚII
STOMATOLOGICE

Coordonator științific:
Prof. Univ. dr. Cornelia BÎCLEȘANU

Doctorand:
Ana Maria Gianina REHNER
(COSTACHE)

CUPRINS

ABREVIERI Error! Bookmark not defined.

LISTA DE PUBLICAȚII Error! Bookmark not defined.

Introducere Error! Bookmark not defined.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL 1. MATERIALE NANOSTRUCTURATE – CARACTERISTICI ȘI METODE DE OBTINERE Error! Bookmark not defined.

1.1. Definirea și clasificarea materialelor nanostructurate Error! Bookmark not defined.

1.3. Proprietăți fizice și chimice ale nanomaterialelor Error! Bookmark not defined.

1.3.1. Proprietăți fizice Error! Bookmark not defined.

1.3.2. Proprietăți chimice Error! Bookmark not defined.

1.4. Principalele metode de sinteză a nanomaterialelor Error! Bookmark not defined.

1.4.1. Metoda sol-gel Error! Bookmark not defined.

1.4.2. Metoda precipitării chimice Error! Bookmark not defined.

1.4.3. Depunerea chimică în stare de vapori Error! Bookmark not defined.

1.4.4. Metoda hidrotermală și solvotermală Error! Bookmark not defined.

1.4.5. Metode biogenice Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL 2. APLICAȚII ALE NANOMATERIALELOR ÎN STOMATOLOGIE Error! Bookmark not defined.

2.1. Nanoparticule utilizate în stomatologie Error! Bookmark not defined.

2.2. Nanocompozite dentare Error! Bookmark not defined.

2.3. Nanoamteriale în tratamente ortodontice Error! Bookmark not defined.

2.4. Nanomateriale în implantologia dentară Error! Bookmark not defined.

2.5. Nanomateriale în restaurări dentare Error! Bookmark not defined.

2.6. Nanomateriale în endodonție Error! Bookmark not defined.

2.7. Nanomateriale în diagnosticul afecțiunilor orale Error! Bookmark not defined.

2.8. Aditivi pentru materialele de umplere osoasă în stomatologie Error! Bookmark not defined.

2.8.1. Tipuri de aditivi și impactul lor asupra regenerării osase Error! Bookmark not defined.

2.8.2. Îmbunătățiri aduse materialelor de reparare a oaselor Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL 3. SIGURANȚA, EFICIENȚA ȘI PERSPECTIVELE NANOMATERIALELOR ÎN STOMATOLOGIE Error! Bookmark not defined.

3.1. Probleme în stomatologie: infecții postimplantare Error! Bookmark not defined.

3.1.1. Cauzele și mecanismele infecțiilor postimplantare Error! Bookmark not defined.

3.1.2. Prevenirea și controlul infecțiilor cu ajutorul nanomaterialelor Error! Bookmark not defined.

3.2. Evaluarea biocompatibilității nanomaterialelor Error! Bookmark not defined.

3.3. Posibile efecte toxice și riscuri asociate nanomaterialelor Error! Bookmark not defined.

3.4. Inovații și perspective în domeniul nanomaterialelor stomatologice Error! Bookmark not defined.

CERCETARE PERSONALĂ Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL 4. Error! Bookmark not defined.

IPOTEZE DE LUCRU SI OBIECTIVELE GENERALE Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL 5. ANALIZA STATISTICĂ A FACTORILOR DE RISC ȘI A COMPLICAȚIILOR POST-OPERATORII ASOCIATE IMPLANTURILOR DENTARE Error! Bookmark not defined.

5.1. Introducere Error! Bookmark not defined.

5.1.1. Importanța studierii factorilor de risc și a complicațiilor post-operatorii Error! Bookmark not defined.

5.1.2. Obiectivele studiului Error! Bookmark not defined.

5.1.3. Ipoteze de lucru Error! Bookmark not defined.

5.2. Materiale și metode Error! Bookmark not defined.

5.2.1. Descrierea lotului de pacienți și criteriile de includere/excludere Error! Bookmark not defined.

5.2.2. Variabilele analizate și metodele de colectare a datelor Error! Bookmark not defined.

5.2.3. Metode statistice utilizate pentru analiză Error! Bookmark not defined.

- 5.2.4. Colectarea și sursa datelor pentru analiza statistică **Error! Bookmark not defined.**
- 5.3. Rezultate Error! Bookmark not defined.**
- 5.3.1. Caracteristicile generale ale pacienților **Error! Bookmark not defined.**
- 5.3.2. Distribuția factorilor de risc **Error! Bookmark not defined.**
- 5.3.3. Analiza complicațiilor post-operatorii și corelațiile cu factorii de risc **Error! Bookmark not defined.**
- 5.3.4. Influența respectării indicațiilor post-operatorii asupra evoluției implanturilor **Error! Bookmark not defined.**
- 5.3.5. Relația dintre numărul de implanturi și complicații **Error! Bookmark not defined.**
- 5.4. Discuții Error! Bookmark not defined.**
- 5.5. Concluzii Error! Bookmark not defined.**
- CAPITOLUL 6. NANOPARTICULE DE TIP $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$: UN ADITIV MULTIFUNCȚIONAL PENTRU RECONSTRUCȚIA OSOASĂ MAXILARĂ CU PROPRIETĂȚI ANTIMICROBIENE ȘI ANTITUMORALE Error! Bookmark not defined.**
- 6.1. Introducere Error! Bookmark not defined.**
- 6.2. Materiale și Metode Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.1. Materiale **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.2. Sinteza nanoparticulelor de Zn_2SnO_4 **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.3. Sinteza nanoparticulelor $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.4. Sinteza nanoparticulelor $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5. Metode de caracterizare **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5.1. Difrakția de raze X **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5.2. Microscopie electronică de Baleiaj **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5.3. Dispersia dinamică a luminii **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5.4. Spectroscopia în Infraroșu cu Transformată Fourier **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5.5. Evaluarea profilului antimicrobian **Error! Bookmark not defined.**
- 6.2.5.6. Evaluarea profilului citotoxic **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3. Rezultate Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.1. Difrakția de raze X **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.2. Microscopie electronică de baleiaj **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.3. Spectroscopie de dispersie a energiei **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.4. Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.5. Dispersia dinamică a luminii **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.6. Evaluarea profilului antimicrobian **Error! Bookmark not defined.**
- 6.3.7. Evaluarea activității citotoxice **Error! Bookmark not defined.**
- 6.4. Discuții Error! Bookmark not defined.**
- 6.5. Concluzii Error! Bookmark not defined.**
- CAPITOLUL 7. ACOPERIRI NANOSTRUCTURATE PE BAZĂ DE PMMA/ ZnO (NanoAg) APLICATE PE BONTURI DE IMPLANTURI DENTARE: : SINTEZĂ, CARACTERIZARE ȘI EVALUARE Error! Bookmark not defined.**
- 7.1. Introducere Error! Bookmark not defined.**
- 7.2. Materiale si metode Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.1. Materiale **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.2. Sinteza nanoparticulelor de oxid de zinc **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.3. Sinteza nanoparticulelor de oxid de zinc–argint **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.4. Pregătirea acoperirilor antimicrobiene de PMMA pe substraturi din aliaj de titan **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.5. Metode **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.5.1. Metode de sinteză pentru nanoparticule **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.5.2. Metode de sinteză pentru prepararea acoperirilor nanostructurate **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.6. Tehnici de caracterizare **Error! Bookmark not defined.**

- 7.2.6.1. Difrakția de raze X **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.6.2. Spectroscopia în infraroșu cu transformată fourier **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.6.3. Microscopia electronică de baleiaj **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.6.4. Microscopia în infraroșu **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.6.5. Evaluarea profilului antimicrobian **Error! Bookmark not defined.**
- 7.2.6.6. Evaluarea profilului citotoxic **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3. Rezultate Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.1. Caracterizarea probelor de tip pulbere—ZnO și ZnO-Ag **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.1.1. Difrakția de raze X **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.1.2. Spectroscopia în infraroșu cu transformată fourier **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.1.3. Microscopia electronică de baleiaj **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.2. Caracterizarea probelor de tip acoperire—PMMA, PMMA ZnO, PMMA ZnO-Ag **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.2.1. Microscopia în infraroșu **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.2.2. Microscopia electronică de baleiaj și spectroscopia de raze X prin dispersie de energie **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.2.3. Dezvoltarea biofilmului microbial **Error! Bookmark not defined.**
- 7.3.2.4. Evaluarea *in vitro* a impactului acoperirilor nanostructurate asupra fibroblastelor umane **Error! Bookmark not defined.**
- 7.4. Discuții Error! Bookmark not defined.**
- 7.5. Concluzii Error! Bookmark not defined.**
- CAPITOLUL 8. CONCLUZII FINALE Error! Bookmark not defined.**
- CAPITOLUL 9. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI Error! Bookmark not defined.**
- BIBLIOGRAFIE Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE PUBLICAȚII

1. Rehner, A.M.G.; Bratu, A.G.; Bîrcă, A.C.; Niculescu, A.-G.; Holban, A.M.; Hudiță, A.; Bîclesanu, F.C.; Balaure, P.C.; Pangică, A.M.; Grumezescu, A.M.; et al. Zn₂SnO₄@SiO₂@5-FU Nanoparticles as an Additive for Maxillary Bone Defects. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 194. <https://doi.org/10.3390/ijms26010194>, **Factor de impac 4.9.**
2. Rehner, A.M.G.; Tudorache, D.-I.; Bîrcă, A.C.; Nicoară, A.I.; Niculescu, A.-G.; Holban, A.M.; Hudiță, A.; Bîclesanu, F.C.; Balaure, P.C.; Pangică, A.M.; et al. Antibacterial Properties of PMMA/ZnO(NanoAg) Coatings for Dental Implant Abutments. *Materials* **2025**, *18*, 382. <https://doi.org/10.3390/ma18020382>, **Factor de impac 3.1.**
3. Rehner, A.M.G.; Moldoveanu, E.T.; Niculescu, A.-G.; Bîclesanu, F.C.; Pangică, A.M.; Grumezescu, A.M.; Croitoru, G.A. Advances in Dental Implants: A Review of In Vitro and In Vivo Testing with Nanoparticle Coatings. *J. Comp. Sci.*, **2025**, *in press*.

Introducere

Nanotehnologia (NT) a devenit un domeniu de cercetare în continuă expansiune, având aplicații semnificative în multiple domenii, inclusiv în stomatologie. NT se axează pe proiectarea, fabricarea și caracterizarea materialelor, structurilor și dispozitivelor la scară nanometrică, oferind modificări esențiale ale proprietăților fizico-chimice ale acestora, cum ar fi îmbunătățirea rezistenței mecanice, a conductivității electrice, a biocompatibilității și a activității antimicrobiene [1-5].

În stomatologie, NT a deschis noi direcții de cercetare și aplicabilitate, de la detectare și diagnostic precoce până la opțiuni de tratament inovatoare. Materialele nanostructurate (MN) sunt utilizate pentru remineralizarea dentinei, reducerea hipersensibilității dentare, îmbunătățirea adeziunii materialelor de restaurare și protecția împotriva infecțiilor bacteriene. Un domeniu de mare interes îl reprezintă utilizarea nanoparticulelor (NP), care sunt integrate în compozitele dentare pentru creșterea translucidenței, îmbunătățirea rezistenței la uzură și inhibarea formării biofilmului bacterian [6-8]. De asemenea, nanoparticulele sunt utilizate în acoperiri dentare și sigilanți pentru dezinfectarea canalelor radiculare, protecția tubulilor dentinari expuși și reducerea sensibilității dentare. În plus, nanoparticulele de aur și argint sunt investigate ca agenți de radiosensibilizare în terapia cancerului oral, îmbunătățind eficacitatea radioterapiei prin stimularea distrugerii celulelor maligne [9,10].

În ciuda beneficiilor sale, NT ridică provocări legate de posibile efecte secundare asociate dimensiunilor reduse ale nanoparticulelor, care pot determina acumularea acestora în organe, apariția inflamațiilor și riscul de efecte mutagene. De asemenea, costurile ridicate de producție, lipsa reglementărilor clare și cunoștințele limitate asupra interacțiunilor dintre nanoparticule și organismul uman sunt obstacole ce trebuie depășite prin cercetări suplimentare [11-16].

Această cercetare își propune să dezvolte și să caracterizeze nanomateriale inovatoare pentru regenerarea osoasă și protecția implanturilor dentare, răspunzând necesității de a depăși limitările materialelor convenționale utilizate în stomatologie, cum ar fi integrarea insuficientă a implanturilor, infecțiile peri-implantare și regenerarea osoasă deficitară. Nanomaterialele propuse oferă soluții avansate pentru optimizarea osteointegrării, reducerea riscului de infecții post-implantare și îmbunătățirea performanței materialelor restaurative, asigurând în același timp o compatibilitate biologică superioară. Această cercetare umple un gol în literatura de specialitate, oferind date concrete asupra eficienței nanomaterialelor în protejarea implanturilor dentare și susținerea regenerării osoase. Prin integrarea nanoparticulelor multifuncționale și explorarea aplicabilității nanotehnologiei în stomatologie, studiul contribuie semnificativ la dezvoltarea materialelor dentare avansate și deschide noi direcții pentru tratamente mai eficiente, sigure și personalizate. Rezultatele obținute au potențialul de a redefini standardele în implantologie și medicina dentară regenerativă, oferind soluții sustenabile pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Teza de doctorat este structurată în două secțiuni principale: partea de literatură și partea dedicată contribuțiilor personale, urmate de concluziile generale și evidențierea elementelor de

originalitate. Partea de literatură cuprinde trei capitole care oferă o bază teoretică solidă pentru cercetarea realizată. Capitolul 1 prezintă caracteristicile și metodele de obținere ale materialelor nanostructurate, acoperind clasificarea acestora și principalele tehnici de sinteză. Capitolul 2 explorează aplicațiile nanomaterialelor în stomatologie, detaliind utilizările lor în diverse ramuri ale domeniului, de la tratamente ortodontice la implantologie dentară și diagnosticul afecțiunilor orale. Capitolul 3 analizează siguranța, eficiența și perspectivele nanomaterialelor în stomatologie, cu accent pe prevenirea infecțiilor post-implantare, evaluarea biocompatibilității și potențialele riscuri asociate. Partea de contribuții personale este compusă din cinci capitole. Capitolul 4 prezintă ipotezele de lucru și obiectivele generale ale cercetării. Capitolul 5 se axează pe analiza statistică a factorilor de risc și a complicațiilor post-operatorii asociate implanturilor dentare, oferind o perspectivă detaliată asupra corelațiilor clinice. Capitolele 6 și 7 sunt dedicate cercetărilor experimentale: Capitolul 6 abordează dezvoltarea și caracterizarea nanoparticulelor $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ pentru regenerarea osoasă și terapie antimicrobiană și antitumorală, iar Capitolul 7 explorează sinteza și aplicarea acoperirilor nanostructurate pe bază de PMMA/ZnO(NanoAg) pentru protecția bonturilor dentare. Capitolul 8 sintetizează concluziile generale ale tezei, iar Capitolul 9 evidențiază originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării, punctând aspectele care aduc valoare adăugată domeniului stomatologic.

CAPITOLUL 4. IPOTEZE DE LUCRU SI OBIECTIVELE GENERALE

Tema tezei de doctorat, „Materiale nanostructurate pentru aplicații stomatologice”, este justificată de necesitatea de a depăși limitările materialelor convenționale utilizate în stomatologie. Stomatologia modernă se confruntă cu provocări semnificative, precum infecțiile peri-implantare, regenerarea insuficientă a țesuturilor osoase și integrarea defectuoasă a materialelor de umplere sau a implanturilor cu țesuturile gazdă. Aceste probleme, adesea asociate cu eșecuri clinice, generează disconfort pentru pacienți, complicații postoperatorii și costuri suplimentare pentru sistemele de sănătate.

Nanotehnologia oferă o abordare inovatoare a acestor provocări datorită capacității sale de a modifica proprietățile fizico-chimice și biologice ale materialelor la nivel nanometric.

Scopul acestei teze de doctorat este de a dezvolta și evalua nanomateriale avansate, precum Zn_2SnO_4 acoperit cu SiO_2 și funcționalizat cu 5-Fluorouracil, alături de compozite bazate pe PMMA-ZnO/ZnO-Ag, pentru aplicații inovatoare în stomatologie. De asemenea, sunt analizați factorii de risc care pot influența succesul tratamentului de aplicare a unui implant pentru implementarea unor protocoale individualizate.

Ipoteza de lucru a acestui studiu a fost formulată pe baza premiselor teoretice și clinice conform cărora succesul tratamentului cu implanturi dentare este influențat de o serie de factori de risc, printre care se numără fumatul, diabetul, hipertensiunea arterială, respectarea indicațiilor post-operatorii și numărul de implanturi plasate. Se presupune că gestionarea optimă a acestor factori poate reduce incidența complicațiilor post-operatorii și poate îmbunătăți rata de succes a implanturilor dentare.

Analiza statistică a fost concepută pentru a testa această ipoteză și pentru a determina relațiile existente între factorii de risc și evoluția post-operatorie a pacienților. Printr-o abordare cantitativă riguroasă, au fost evaluate distribuțiile factorilor de risc, corelațiile acestora cu complicațiile observate și impactul fiecărei variabile asupra succesului implantologic.

Studiul și-a propus să identifice asocieri semnificative statistic care pot ghida deciziile clinice și pot contribui la îmbunătățirea protocoalelor terapeutice. Rezultatele obținute în urma analizei statistice oferă o perspectivă clară asupra modului în care factorii de risc pot influența succesul tratamentului implantologic și sugerează direcții pentru optimizarea managementului post-operator. Aceste date pot contribui la dezvoltarea unor strategii personalizate de prevenție și tratament, asigurând o mai bună monitorizare a pacienților și îmbunătățirea calității vieții acestora post-intervenție.

O alta ipoteza de lucru a acestei cercetări porneste de la teoria că utilizarea nanomaterialelor avansate, precum nanoparticulele de Zn_2SnO_4 acoperite cu SiO_2 și funcționalizate cu 5-Fluorouracil (5-FU), alături de materiale compozite PMMA-ZnO/ZnO-Ag, poate îmbunătăți semnificativ performanța materialelor stomatologice utilizate în regenerarea osoasă și protecția implanturilor. Nanoparticulele de $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ sunt investigate pentru capacitatea lor de a sprijini regenerarea osoasă maxilară, în timp ce materialele compozite PMMA-ZnO/ZnO-Ag sunt analizate pentru a preveni formarea biofilmului pe suprafețele bonturilor dentare.

Aceste materiale sunt considerate capabile să ofere soluții inovatoare prin combinarea proprietăților antimicrobiene, antitumorale și de regenerare tisulară, asigurând o biocompatibilitate crescută și reducând riscurile asociate infecțiilor peri-implantare. Cercetarile in vitro efectuate vor investiga eficiența nanomaterialelor în inhibarea creșterii bacteriilor patogene relevante pentru cavitatea orală, precum și în reducerea viabilității celulelor tumorale, prin mecanisme legate de stresul oxidativ și interacțiunea directă cu membranele celulare.

Analizarea biocompatibilității nanomaterialelor reprezintă o prioritate în acest studiu. Cercetările in vitro vor evalua interacțiunea acestor materiale cu celulele umane relevante pentru regenerarea osoasă, testând proliferarea, viabilitatea și diferențierea acestora în prezența nanoparticulelor studiate. Aceste teste vor oferi o înțelegere aprofundată a potențialului nanomaterialelor de a susține regenerarea tisulară într-un mod sigur și eficient.

Obiectivele generale ale acestui studiu au inclus: (i) Evaluarea incidenței complicațiilor post-operatorii și a factorilor care le influențează; (ii) Analiza relației dintre fumat, diabet, hipertensiune și succesul implanturilor dentare; (iii) Investigarea impactului respectării indicațiilor post-operatorii asupra reducerii riscului de complicații; (iv) Determinarea influenței numărului de implanturi asupra evoluției post-operatorii și a necesității unui follow-up medical; (v) Compararea rezultatelor obținute cu datele existente în literatura de specialitate pentru a evalua coerența concluziilor cu studiile anterioare.

Alt obiectiv are în vedere verificarea potențialului nanoparticulelor $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ pentru susținerea regenerării osoasă maxilară prin stabilitatea crescută în soluție precum și capacitatea lor de inhibare a bacteriilor Gram-pozitive și reducerea viabilității celulelor canceroase prin mecanisme de stres oxidativ. În mod similar, materialele compozite PMMA-ZnO/ZnO-Ag sunt evaluate pentru abilitatea lor de a proteja suprafețele bonturilor dentare împotriva infecțiilor prin reducerea formării biofilmului bacterian și promovarea unei mai bune interacțiuni cu țesuturile peri-implantare.

Cercetarea urmărește caracterizarea detaliată a proprietăților fizico-chimice și structurale ale nanomaterialelor utilizate. Nanoparticulele de $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ și PMMA-ZnO/ZnO-Ag vor fi analizate utilizând tehnici avansate, cum ar fi difracția de raze X, microscopie electronică baleiaj și spectroscopie de infraroșu, pentru a confirma structura, compoziția și stabilitatea materialelor dezvoltate.

În cadrul cercetării, se va pune un accent deosebit pe optimizarea proprietăților aplicative ale nanomaterialelor pentru utilizarea lor în stomatologie.

Prin abordarea acestor inovații, se urmărește obținerea unor materiale capabile să reducă riscurile asociate infecțiilor peri-implantare, să sprijine regenerarea tisulară complexă și să asigure o integrare optimă cu țesuturile adiacente. Scopul final este crearea unei baze științifice solide pentru introducerea nanomaterialelor în practica stomatologică modernă, oferind soluții personalizate și eficiente pentru nevoile clinice actuale.

CAPITOLUL 5. ANALIZA STATISTICĂ A FACTORILOR DE RISC ȘI A COMPLICAȚIILOR POST-OPERATORII ASOCIATE IMPLANTURILOR DENTARE

5.2. Materiale și metode

5.2.1. Descrierea lotului de pacienți și criteriile de includere/excludere

Studiul a fost realizat pe un lot de 250 de pacienți care au beneficiat de implanturi dentare într-o perioadă determinată, în cadrul unei unități stomatologice specializate. Selecția pacienților s-a efectuat pe baza unor criterii stricte de includere și excludere, menite să asigure omogenitatea eșantionului și relevanța rezultatelor obținute.

Pentru a fi incluși în studiu, pacienții trebuiau să se încadreze într-o categorie de vârstă cuprinsă între 25 și 75 de ani, să nu prezinte antecedente de boli autoimune severe și să fi urmat un tratament cu implanturi dentare într-un interval de timp definit. De asemenea, au fost luați în considerare doar pacienții care au acceptat să participe la studiu și și-au exprimat consimțământul informat.

Au fost excluși pacienții cu afecțiuni sistemice grave care ar putea influența osteointegrarea implanturilor, precum și cei aflați sub tratament cronic cu medicamente imunosupresoare. De asemenea, nu au fost incluși în studiu pacienții care nu au respectat programul de monitorizare postoperatorie sau care nu au putut furniza date complete pentru analiză.

5.5. Concluzii

Rezultatele acestui studiu oferă o perspectivă detaliată asupra factorilor de risc și complicațiilor post-operatorii asociate implanturilor dentare. Analiza statistică a evidențiat impactul negativ al unor variabile precum fumatul, diabetul, hipertensiunea, indicele corporal, respectarea indicațiilor post-operatorii și numărul de implanturi asupra evoluției tratamentului implantologic. Apare astfel sublinierea importanței unei abordări multidisciplinare în tratamentul implantologic, care să includă o evaluare detaliată a factorilor de risc, o strategie de prevenție personalizată și o monitorizare post-operatorie adecvată. Pentru viitor, sunt necesare studii suplimentare care să exploreze efectele pe termen lung ale acestor factori de risc și să identifice noi strategii de prevenție a complicațiilor. De asemenea, integrarea unor tehnologii avansate, precum utilizarea biomaterialelor optimizate și a terapiilor regenerative, ar putea reprezenta direcții promițătoare pentru îmbunătățirea succesului tratamentului implantologic.

CAPITOLUL 6. NANOPARTICULE DE TIP $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$: UN ADITIV MULTIFUNCȚIONAL PENTRU RECONSTRUCȚIA OSOASĂ MAXILARĂ CU PROPRIETĂȚI ANTIMICROBIENE ȘI ANTITUMORALE

Obiectivul principal al acestui studiu este dezvoltarea și caracterizarea nanoparticulelor multifuncționale $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ ca aditiv pentru materialele de umplere osoasă destinate reconstrucției maxilo-faciale dentare. Cercetarea își propune să evalueze integritatea structurală, biocompatibilitatea, eficacitatea antimicrobiană și potențialul antitumoral al acestor nanoparticule modificate. Prin abordarea limitărilor materialelor convenționale utilizate în regenerarea osoasă, acest studiu contribuie la avansarea tehnologiilor biomaterialelor, facilitând dezvoltarea unor soluții mai eficiente și inovatoare pentru aplicațiile dentare reconstructive.

6.3. Rezultate

6.3.2. Microscopia electronică de baleiaj

Micrografiile SEM arată că particulele de Zn_2SnO_4 prezintă o morfologie predominant sferică, formată prin agregarea nanotijelor, așa cum este ilustrat în Figura 2, la mărimi de $25.000\times$ și $50.000\times$. Particulele au o tendință pronunțată de aglomerare și afișează o uniformitate dimensională ridicată, sugerând un grad mare de omogenitate în ceea ce privește forma. Analiza dimensională a fost realizată atât pentru particulele sferice, cât și pentru nanotije, indicând dimensiuni medii de 1,17, 1,28 și 1,44 μm pentru particulele sferice, respectiv 94,5, 114,68 și 106,48 nm pentru nanotije.

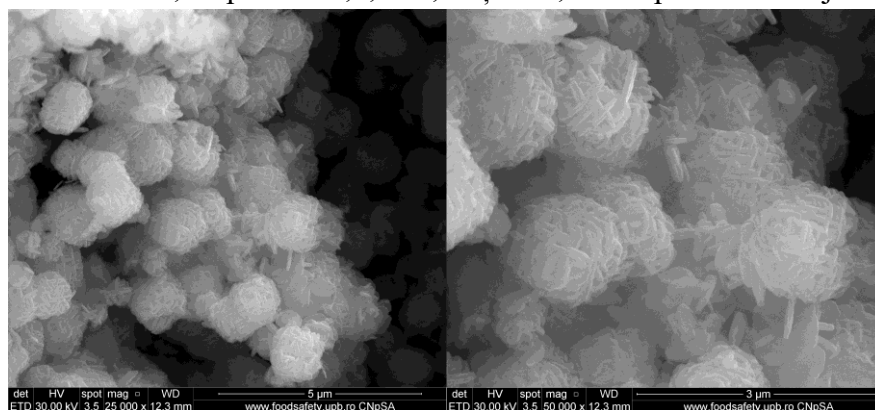


Figura 6.2. Micrografii SEM ale Zn_2SnO_4 .

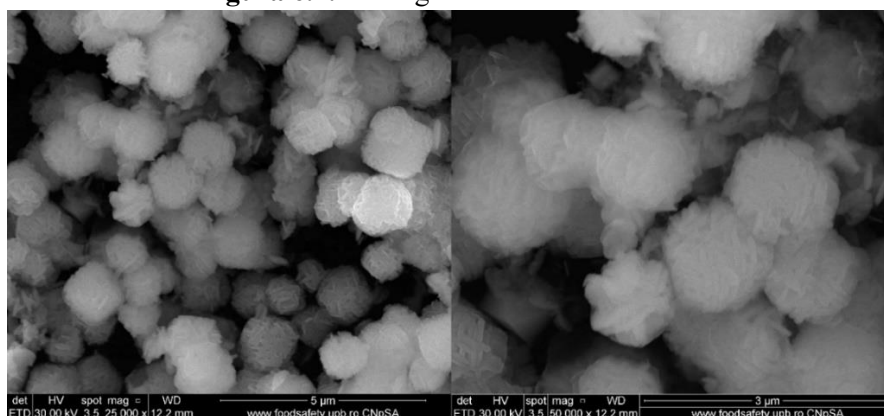


Figura 6.3. Micrografii SEM ale $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$.

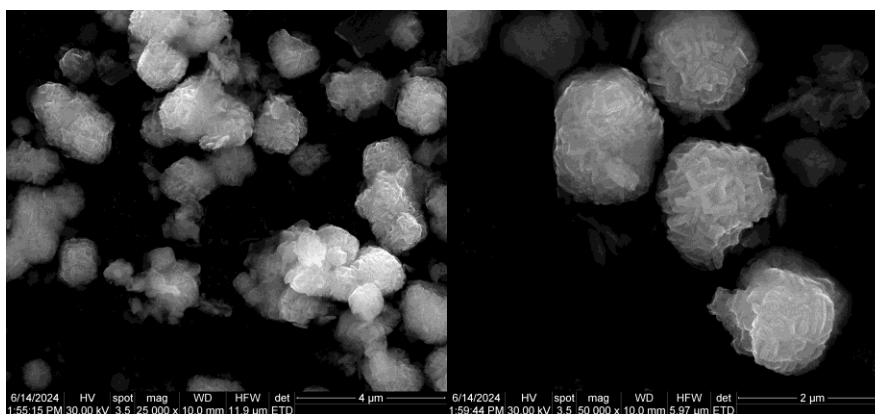


Figura 6.4. Micrografii SEM ale $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$.

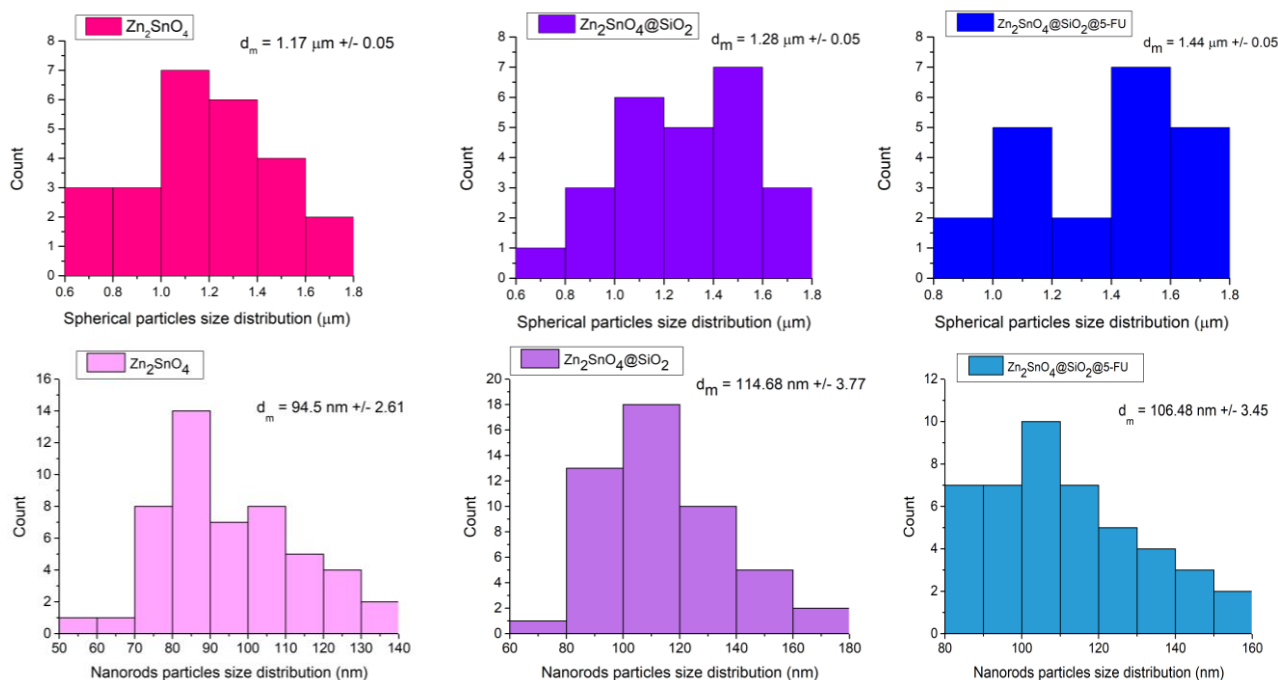


Figura 6.5. Distribuția dimensiunii particulelor pentru sfere (μm) și nanotije (nm), calculată din micrografiile SEM corespunzătoare fiecărui material. Măsurătorile dimensiunii au fost efectuate utilizând software-ul ImageJ V 1.53, analizând mai multe imagini pentru a asigura acuratețea și reproducibilitatea rezultatelor.

După acoperirea cu SiO_2 , un strat protector devine vizibil pe suprafața particulelor, așa cum se observă în micrografiile din Figura 3. Ulterior, odată cu funcționalizarea cu 5-FU, stratul de acoperire devine mai bine definit, conform observațiilor din Figura 4. Aceasta sugerează o interacțiune directă între 5-FU și stratul de silice, rezultând într-o acoperire mai densă și uniformă în jurul particulelor.

Un aspect important este faptul că adăugarea stratului de silice și incorporarea 5-FU nu modifică semnificativ dimensiunea sau morfologia particulelor de Zn_2SnO_4 , indicând că procesele de acoperire și funcționalizare nu afectează integritatea structurală a nanoparticulelor. Figura 6.5 prezintă distribuția dimensională atât pentru particulele sferice, cât și pentru cele formate prin agregarea nanotijelor, evidențiind consistența morfologică a materialelor sintetizate.

6.3.3. Spectroscopie de dispersie a energiei

Caracterizarea SEM este frecvent completată prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie (EDS), care permite analiza compozițională și maparea elementală a probelor, evidențiind distribuția fiecărui element component.

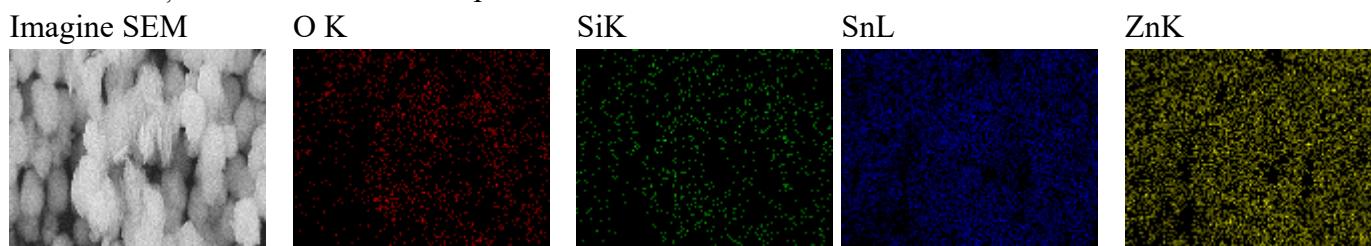


Figura 6.6. Cartografierea elementală obținută pentru $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$.

În cazul probei $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$, maparea elementală confirmă prezența oxigenului, siliciului, staniului și zincului, fiecare element fiind evidențiat prin culori distincte, ceea ce validează compoziția chimică a materialului.

Spectrele EDS, prezentate în Figura 6.6, susțin aceste identificări, afișând peak-urile caracteristice fiecărui element detectat. Rezultatele analizei indică o distribuție omogenă a elementelor în întreaga probă, demonstrând o acoperire uniformă a stratului de SiO_2 pe nanoparticulele de Zn_2SnO_4 și confirmând succesul procesului de acoperire.

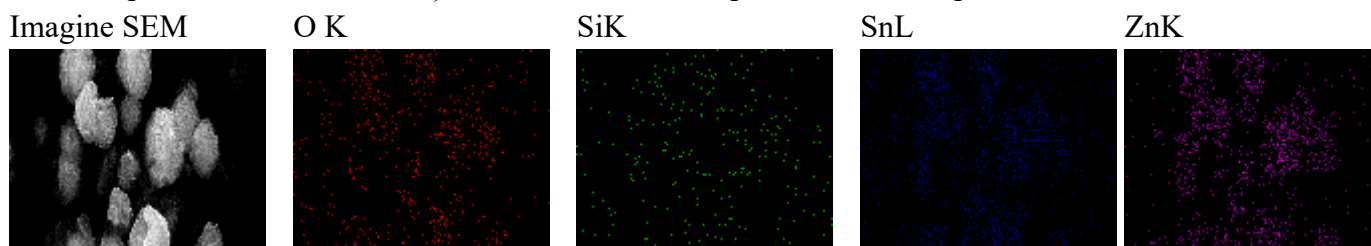


Figura 6.7. Cartografierea elementală obținută pentru $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$.

Proba $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ a fost supusă unei analize similare, obținând rezultate comparabile în ceea ce privește compoziția elementală. Cartografierea EDS a confirmat prezența oxigenului, siliciului, staniului și zincului, fiecare fiind reprezentat prin culori distincte în Figura 6.7. Spectrele EDS indică faptul că includerea 5-FU nu modifică semnificativ compoziția elementală a probei, menținând caracteristicile observate anterior pentru $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$. Această constatare, coroborată cu analiza FTIR, sugerează că 5-FU este adsorbit fizic pe suprafața $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$, fără a genera noi legături chimice, ceea ce poate influența eliberarea controlată a medicamentului în aplicații biomedicale.

6.3.4. Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier

Analiza FTIR oferă informații esențiale despre caracteristicile vibraționale ale legăturilor chimice din material, permițând identificarea grupărilor funcționale și confirmarea modificărilor structurale. Măsurătorile FTIR pentru toate probele au fost realizate pe un interval spectral cuprins între 400 și 4000 cm^{-1} , furnizând detalii relevante despre compoziția chimică și interacțiunile moleculare. Spectrele obținute, prezentate în Figura 6.8, evidențiază prezența și distribuția grupărilor funcționale specifice fiecărei probe, oferind o caracterizare detaliată a probelor Zn_2SnO_4 , $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ și $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$.

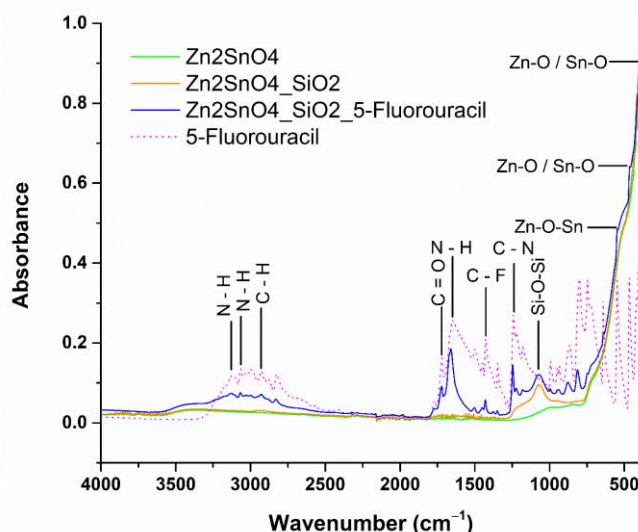


Figura 6.8. Spectrele FTIR pentru Zn_2SnO_4 , $\text{Zn}_2\text{SnO}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Zn}_2\text{SnO}_4/\text{SiO}_2/5\text{-FU}$ și 5-FU.

Analiza FTIR a probei de stanat de zinc indică o bandă vibrațională proeminentă la 590 cm^{-1} , atribuită vibrației simetrice de întindere a ZnO și SnO_2 , confirmând astfel prezența legăturii Zn-O-Sn , caracteristică Zn_2SnO_4 . Această bandă de absorbție susține formarea cu succes a compusului de stanat de zinc. În plus, benzile identificate la 463 cm^{-1} și 400 cm^{-1} sunt asociate legăturilor Zn-O și Sn-O , consolidând dovezile privind sinteza Zn_2SnO_4 . Aceste benzi vibraționale sunt observate în mod constant în toate probele sintetizate, confirmând faptul că stanatul de zinc rămâne componenta principală a formulărilor obținute [17,18].

În cazul probelor $\text{Zn}_2\text{SnO}_4/\text{SiO}_2$ și $\text{Zn}_2\text{SnO}_4/\text{SiO}_2/5\text{-FU}$, prezența unei benzi distincte la 1072 cm^{-1} este atribuită vibrației grupului funcțional Si-O-Si , indicând cu succes acoperirea cu SiO_2 . Funcționalizarea probei $\text{Zn}_2\text{SnO}_4/\text{SiO}_2/5\text{-FU}$ cu 5-FU este confirmată prin apariția mai multor benzi de absorbție corespunzătoare spectrului de referință al acestui compus. Astfel, vibrațiile de îndoire N-H sunt identificate la 3130 și 3067 cm^{-1} , alături de o bandă similară la 1600 cm^{-1} , caracteristice structurii 5-FU. În plus, vibrația de întindere C-H este observată la 2929 cm^{-1} , iar gruparea funcțională C=O prezintă o bandă distinctă la 1772 cm^{-1} . Dovezi suplimentare pentru prezența 5-FU sunt furnizate de vibrația de întindere a legăturii C-F , detectată la 1430 cm^{-1} , precum și de o bandă la 1240 cm^{-1} , atribuită legăturii C-N [19,20]. Aceste rezultate validează cu succes procesul de funcționalizare și confirmă prezența 5-FU în compozitul final.

6.3.6. Evaluarea profilului antimicrobian

Valorile concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) prezentate în Figura 6.11 confirmă eficiența antibacteriană a nanoparticulelor pe bază de Zn_2SnO_4 împotriva *S. aureus* (Gram-pozitiv) și *E. coli* (Gram-negativ). Dintre toate probele testate, $\text{Zn}_2\text{SnO}_4/\text{SiO}_2/5\text{-FU}$ prezintă cea mai mică valoare a CMI, indicând o activitate antimicrobiană superioară. Această îmbunătățire este atribuită funcționalizării cu 5-FU, care adaugă un efect antimicrobian suplimentar prin proprietățile sale chimioterapeutice și antibacteriene. Aceste rezultate sugerează că integrarea 5-FU nu doar că îmbunătățește eficiența terapeutică a nanoparticulelor, dar și contribuie la o activitate antimicrobiană extinsă, oferind astfel un potențial promițător pentru utilizarea acestor nanocompozite în aplicații biomedicale avansate.

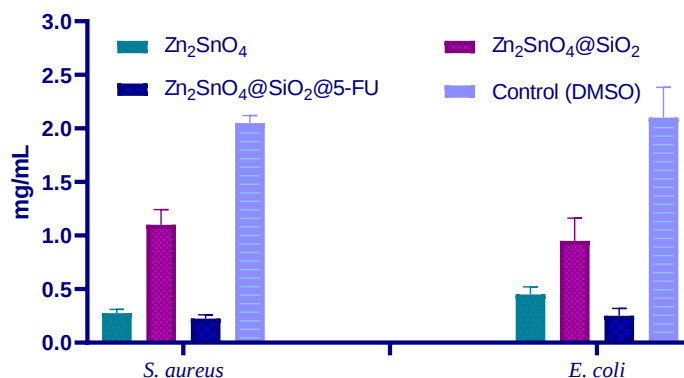


Figura 6.11. Concentrația minimă inhibitoare a Zn₂SnO₄, Zn₂SnO₄@SiO₂ și Zn₂SnO₄@SiO₂@5-FU împotriva *S. aureus* și *E. coli*.

În ciuda eficienței generale, Zn₂SnO₄@SiO₂ prezintă o activitate antibacteriană ușor redusă comparativ cu Zn₂SnO₄, probabil din cauza stratului de silice care protejează parțial miezul nanoparticulelor. Acest strat poate limita accesibilitatea speciilor reactive de oxigen (ROS) și a ionilor Zn²⁺/Sn⁴⁺, esențiali pentru mecanismul antimicrobian al nanoparticulelor.

Un aspect notabil este faptul că valorile CMI obținute pentru *E. coli* sunt comparabile cu cele pentru *S. aureus*, sugerând că formulările testate sunt la fel de eficiente împotriva ambelor tipuri de bacterii, în ciuda diferențelor structurale dintre bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative.

Eficacitatea sporită a probei Zn₂SnO₄@SiO₂@5-FU împotriva ambelor tulpini evidențiază potențialul acestui sistem multifuncțional de nanoparticule pentru aplicații antibacteriene cu spectru larg. În plus, controlul realizat cu DMSO a demonstrat valori CMI semnificativ mai mari, confirmând că efectele antibacteriene observate sunt atribuite exclusiv formulărilor de nanoparticule și nu solventului utilizat.

Aceste rezultate subliniază faptul că Zn₂SnO₄@SiO₂@5-FU reprezintă un agent antibacterian promițător, capabil să inhibe eficient atât bacteriile Gram-pozitive, cât și cele Gram-negative, ceea ce îl face un candidat viabil pentru aplicații biomedicale avansate.

Mecanismul antimicrobian al nanoparticulelor Zn₂SnO₄@SiO₂@5-FU împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative poate fi atribuit caracteristicilor lor structurale și funcționale distincte.

În cazul bacteriilor Gram-pozitive, precum *S. aureus*, stratul gros și poros de peptidoglican permite o penetrare mai ușoară a nanoparticulelor și a speciilor active eliberate de acestea. Speciile reactive de oxigen (ROS) generate de Zn₂SnO₄ interacționează cu structurile celulare esențiale, inclusiv peretele celular, proteinele și ADN-ul bacterian, inducând stres oxidativ care perturbă funcțiile metabolice și integritatea celulară [21,22].

Pe lângă generarea de ROS, nanoparticulele eliberează ioni Zn²⁺ și Sn⁴⁺, care interferează cu activitățile enzimatic bacteriene prin legarea de grupările sulfhidril din proteinele membranare. Această interacțiune destabilizează structura membranei și compromite căile metabolice, afectând viabilitatea bacteriană [23,24]. Suplimentar, efectele antimicrobiene ale 5-FU contribuie la amplificarea acestor mecanisme prin perturbarea sintezei ADN-ului bacterian, ceea ce duce la inhibarea replicării celulare și, în final, la distrugerea bacteriilor. Sinergia dintre stresul oxidativ, eliberarea ionică și activitatea 5-FU explică eficiența ridicată a nanoparticulelor Zn₂SnO₄@SiO₂@5-FU împotriva tulpinilor Gram-pozitive [25].

În cazul bacteriilor Gram-negative, precum *E. coli*, prezența unei membrane externe compuse din lipopolizaharide (LPS) acționează ca o barieră protectoare, conferindu-le o rezistență intrinsecă

mai mare la agenții antimicrobieni [26]. Cu toate acestea, nanoparticulele $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ sunt capabile să depășească această barieră prin mecanisme multiple.

Speciile reactive de oxigen (ROS) generate de nanoparticulele Zn_2SnO_4 penetrează membrana externă și induc daune oxidative la nivelul lipidelor și proteinelor structurale [20,24]. În paralel, ionii Zn^{2+} și Sn^{4+} interacționează cu moleculele LPS încărcate negativ, destabilizând membrana externă și crescând permeabilitatea acesteia [23,26].

Această destabilizare facilitează pătrunderea nanoparticulelor și a 5-FU în periplasmă, unde pot traversa stratul subțire de peptidoglican și pot interacționa direct cu structurile celulare esențiale. În special, 5-FU perturbă sinteza ADN-ului bacterian și inhibă căile metabolice implicate în diviziunea celulară, amplificând astfel efectul antimicrobian [25,27]. Prin aceste mecanisme sinergice, nanoparticulele $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ demonstrează o eficacitate comparabilă împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, evidențiindu-se ca agenți antibacterieni cu spectru larg și potențial semnificativ pentru aplicații biomedicale avansate [27].

6.3.7. Evaluarea activității citotoxice

Pentru a evalua activitatea citotoxică a pulberilor Zn_2SnO_4 , $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ și $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ asupra liniei celulare de carcinom epidermoid uman A-431, celulele au fost tratate timp de 24 de ore cu concentrații variate ale acestor nanoparticule. După tratament, activitatea metabolică celulară a fost evaluată utilizând testul spectrofotometric MTT pentru a determina citotoxicitatea fiecărei probe asupra celulelor tumorale A-431.

Rezultatele evaluării citotoxicității (Figura 6.12) au arătat că toate probele pe bază de Zn_2SnO_4 au exercitat un efect toxic asupra celulelor A-431, iar citotoxicitatea a crescut în mod dependent de doză. Deși toate cele trei pulberi au redus semnificativ viabilitatea celulară atât la concentrații mari, cât și la concentrații moderate, o scădere pronunțată a viabilității celulare a fost observată încă de la 37,5 $\mu\text{g/mL}$. La o concentrație de 1,5 $\mu\text{g/mL}$, nu s-a detectat un efect citotoxic semnificativ comparativ cu controlul netratat pentru niciuna dintre probe.

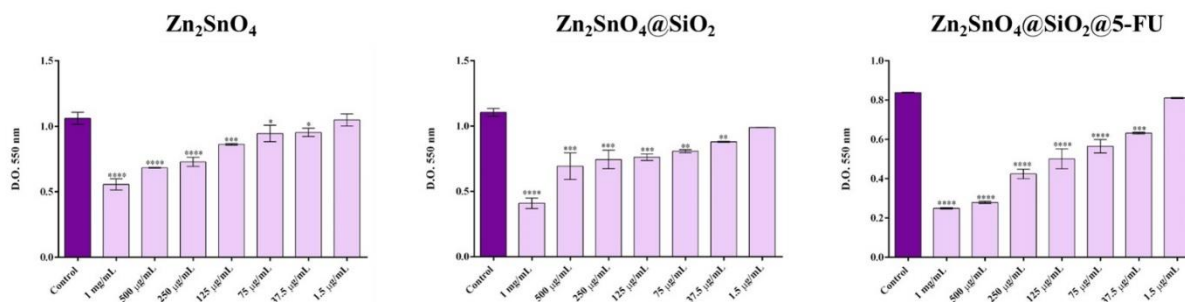


Figura 6.12. Viabilitatea celulelor tumorale A-431 după 24 de ore de tratament cu concentrații diferite de pulberi Zn_2SnO_4 , $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ și $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ ($p \leq 0.0001$ pentru control vs. probă, **** $p \leq 0.001$ pentru control vs. probă, ** $p \leq 0.01$ pentru control vs. probă și * $p \leq 0.05$ pentru control vs. probă).

În ciuda unor similitudini în profilurile lor citotoxice, $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ a demonstrat cea mai puternică citotoxicitate, cauzând o reducere mai accentuată a viabilității celulare decât Zn_2SnO_4 și $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ la aceleași concentrații. La cea mai mare concentrație testată (1 mg/mL), Zn_2SnO_4 a redus viabilitatea celulară de aproximativ 1,9 ori comparativ cu controlul, $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ de 2,75 ori, iar $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ de 3,45 ori, demonstrând o citotoxicitate semnificativă chiar și la concentrații mai scăzute.

Aceste rezultate evidențiază efectul sinergic al funcționalizării cu 5-FU, care amplifică impactul antitumoral al nanoparticulelor Zn_2SnO_4 prin mecanisme combinate, incluzând stres oxidativ indus de ROS, eliberarea ionică și inhibarea directă a sintezei ADN-ului de către 5-FU.

Datele de citotoxicitate au fost utilizate pentru a estima doza letală 50 (LD_{50}), adică concentrația necesară pentru a distruge 50% din celulele expuse.

Rezultatele indică faptul că LD_{50} pentru Zn_2SnO_4 a fost de aproximativ 1 mg/mL, în timp ce pentru $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ valoarea exactă nu a putut fi determinată cu precizie, dar s-a situat între 500 $\mu\text{g/mL}$ și 1 mg/mL. În schimb, pentru $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$, LD_{50} a fost semnificativ mai mică, de 250 $\mu\text{g/mL}$, evidențiind un potențial citotoxic superior datorită prezenței 5-FU.

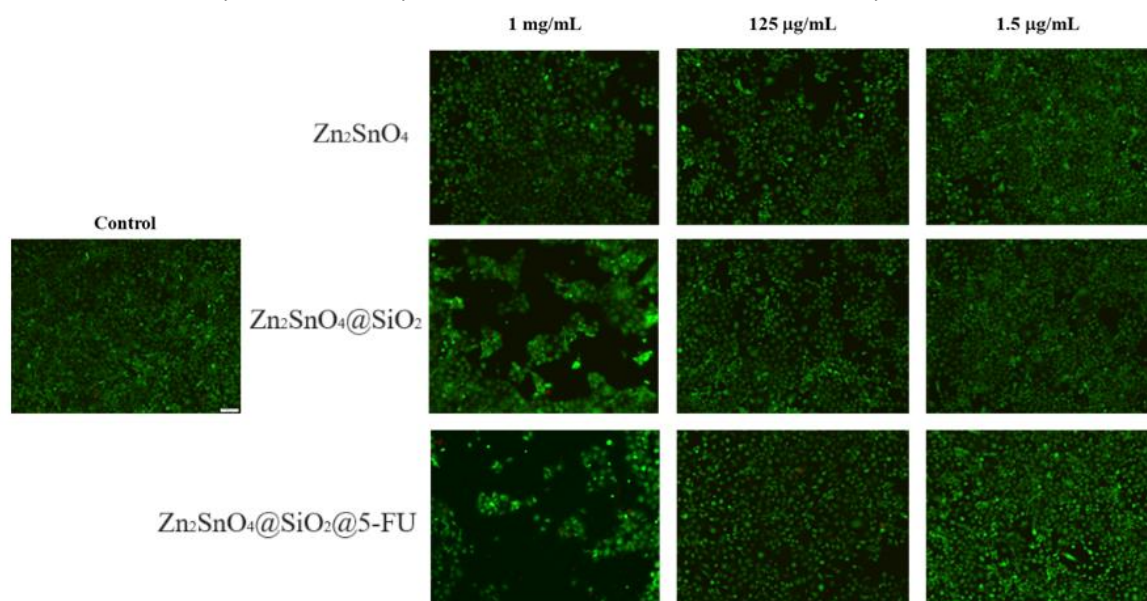


Figura 6.13. Imagini de microscopie cu fluorescență care arată celulele tumorale A-431 vii (verde) și moarte (roșu) după 24 de ore de tratament cu concentrații diferite de pulberi Zn_2SnO_4 , $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ și $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$ (mărire de 10 $\times$).

Microscopia cu fluorescență utilizând marcajul Live/Dead pentru celulele tumorale A-431 a confirmat aceste rezultate, așa cum se observă în Figura 6.13. Pulberea Zn_2SnO_4 a prezentat efecte citotoxice moderate comparativ cu controlul netratat. În cazul tratamentului cu $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$, s-a observat o scădere vizibilă a viabilității celulare, celulele pierzând formarea compactă a clusterelor, specifică organizării tumorale.

Cel mai puternic efect citotoxic a fost observat pentru $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2@5\text{-FU}$, în special la concentrații mai mari (1 mg/mL), unde s-a remarcat o reducere semnificativă a numărului de celule viabile. Celulele tratate au fost organizate în clustere mici și dispersate, în contrast clar cu proba de control.

Aceste rezultate confirmă faptul că funcționalizarea cu 5-FU crește semnificativ activitatea antitumorală a nanoparticulelor, consolidându-le potențialul pentru aplicații biomedicale avansate în terapii oncologice.

CAPITOLUL 7. ACOPERIRI NANOSTRUCTURATE PE BAZĂ DE PMMA/ $\text{ZnO}(\text{NanoAg})$ APLICATE PE BONTURI DE IMPLANTURI DENTARE: : SINTEZĂ, CARACTERIZARE ȘI EVALUARE

În acest studiu, am investigat dezvoltarea unui material inovator destinat stratificării suprafețelor bonturilor dentare, având la bază o matrice polimerică de polimetil metacrilat (PMMA) îmbogățită cu nanoparticule de oxid de zinc (ZnO) și argint (Ag). Studiile recente au demonstrat eficacitatea considerabilă a acestor nanoparticule în prevenirea formării biofilmului bacterian, prin mecanisme care vizează direct celulele microbiene și perturbă procesele esențiale ale acestora [28-31]. Integrarea acestor nanoparticule în matricea PMMA contribuie la obținerea unui tratament de suprafață stabil și durabil, capabil să mențină o activitate antimicrobiană susținută pe termen lung.

7.3. Rezultate

7.3.1. Caracterizarea probelor de tip pulbere—ZnO și ZnO-Ag

7.3.1.3. Microscopia electronică de baleiaj

Figura 7.3 și Figura 7.4 oferă informații detaliate privind morfologia și dimensiunea nanoparticulelor sintetizate.

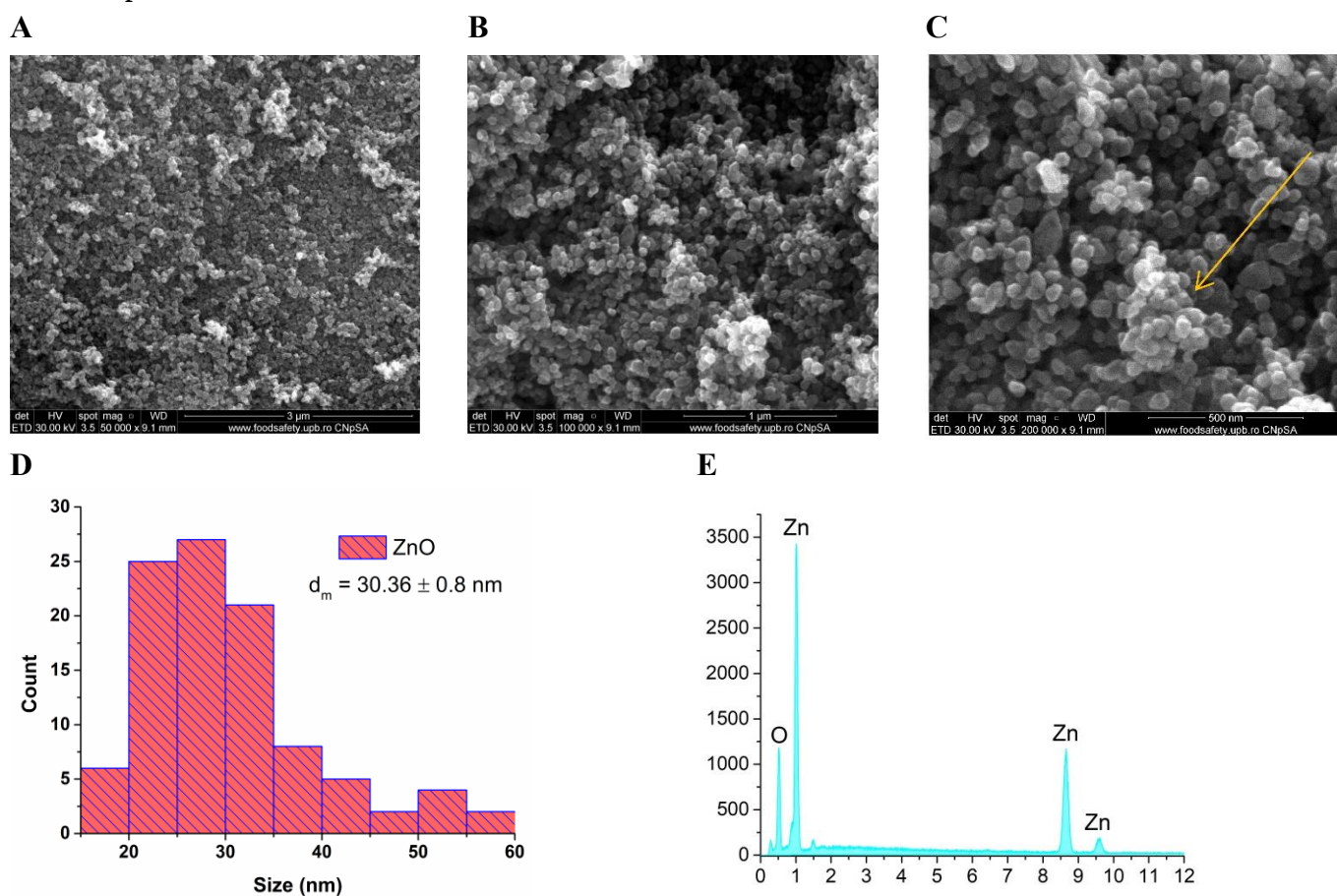


Figura 7.3. Micrografii SEM înregistrate la mărimi de (A) 50.000×, (B) 100.000× și (C) 200.000×, (D) distribuția dimensiunii particulelor și (E) rezultatele EDS pentru nanoparticulele de ZnO.

Micrografiile obținute prin microscopie electronică de baleiaj pentru proba de oxid de zinc, realizate la trei mărimi distincte (50.000×, 100.000× și 200.000×), confirmă formarea unor nanoparticule cvasi-sferice, caracterizate printr-o morfologie uniformă și o distribuție dimensională omogenă. Parametrii sintezei hidrotermale au fost controlați cu precizie pentru a preveni creșterea excesivă a nanoparticulelor, ceea ce a condus la obținerea unor particule cu o dimensiune medie de $30,36 \pm 0,8$ nm.

Deși nanoparticulele prezintă o tendință naturală de aglomerare, acestea păstrează margini bine definite și morfologii distincte, evidențiind o structură stabilă. În plus, analiza prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie confirmă prezența zincului și a oxigenului în probă, consolidând astfel rezultatele obținute anterior privind compoziția și puritatea materialului sintetizat.

Rezultatele microscopiei electronice de baleiaj pentru proba compozită de nanoparticule de oxid de zinc-argint sunt prezentate în Figura 7.4.

Imaginile obținute evidențiază diferențe subtile comparativ cu proba de oxid de zinc, în special prin prezența unor particule mai mici distribuite omogen în întreaga probă, aspect atribuit nanoparticulelor de argint. Micrografiile au fost capturate la aceleași trei mărimi utilizate pentru proba de control, asigurând astfel o comparație directă a morfologiilor observate.

În imaginea realizată la o mărire de 50.000 $\times$, utilizarea detecției prin electroni retroîmprăștiați a permis evidențierea unor zone cu intensități luminoase variabile. Regiunile mai strălucitoare corespund argintului, reflectând numărul atomic mai mare și densitatea superioară a acestuia în raport cu zincul.

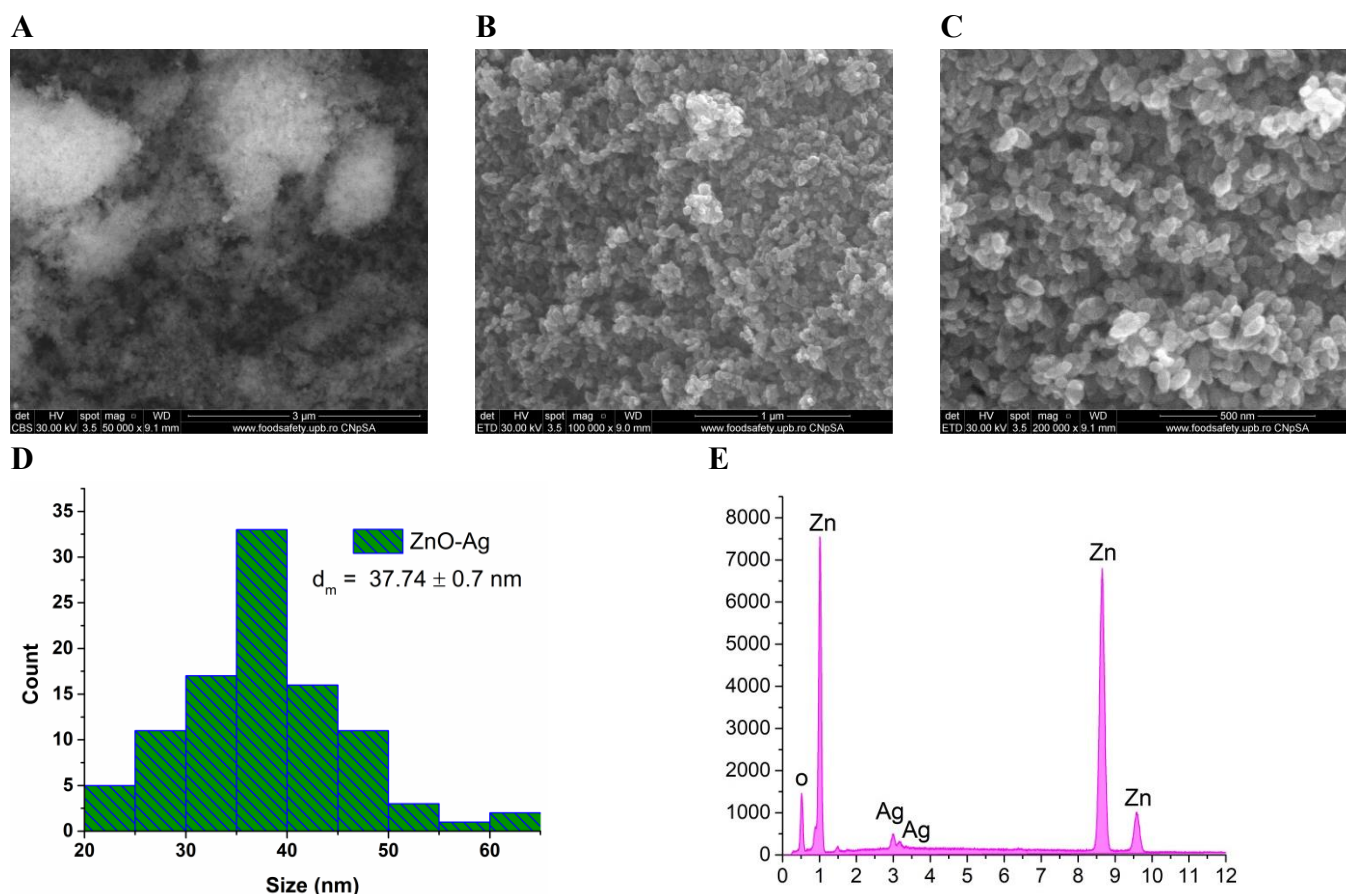


Figura 7.4. Micrografii SEM la mărimi de (A) 50.000 $\times$, (B) 100.000 $\times$ și (C) 200.000 $\times$, (D) distribuția dimensiunii particulelor și (E) rezultatele spectroscopiei de dispersie a energiei (EDS) pentru nanoparticulele ZnO-Ag.

Deși adăugarea argintului nu modifică semnificativ morfologia generală a particulelor, aceasta determină o ușoară creștere a dimensiunii medii, care a fost măsurată la $37,74 \pm 0,7$ nm. În plus, prezența argintului în proba compozită este confirmată prin analiza elementală, spectrul obținut prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie indicând prezența clară a acestui element în structura materialului.

7.3.2. Caracterizarea probelor de tip acoperire—PMMA, PMMA ZnO, PMMA ZnO-Ag

7.3.2.1. Microscopia în infraroșu

În urma procesului de depunere a acoperirilor nanostructurate pe bază de PMMA îmbogățit cu nanoparticule de oxid de zinc și oxid de zinc-argint, probele au fost supuse unei serii de analize fizico-chimice pentru caracterizarea detaliată a materialelor obținute.

Având în vedere aplicația propusă, prima etapă a investigației a constat în analiza prin microscopie în infraroșu, metodă care a furnizat informații esențiale privind uniformitatea acoperirilor și a facilitat identificarea grupelor funcționale specifice fiecărui strat depus. Această tehnică a permis evaluarea distribuției omogene a componentelor în matricea polimerică și confirmarea interacțiunilor dintre PMMA și nanoparticulele incorporate. **Figurile 7.5–7.7** prezintă rezultatele microscopiei FTIR pentru acoperirile nanostructurate de PMMA, PMMA-ZnO și PMMA-ZnO-Ag aplicate pe substraturi din aliaj de titan.

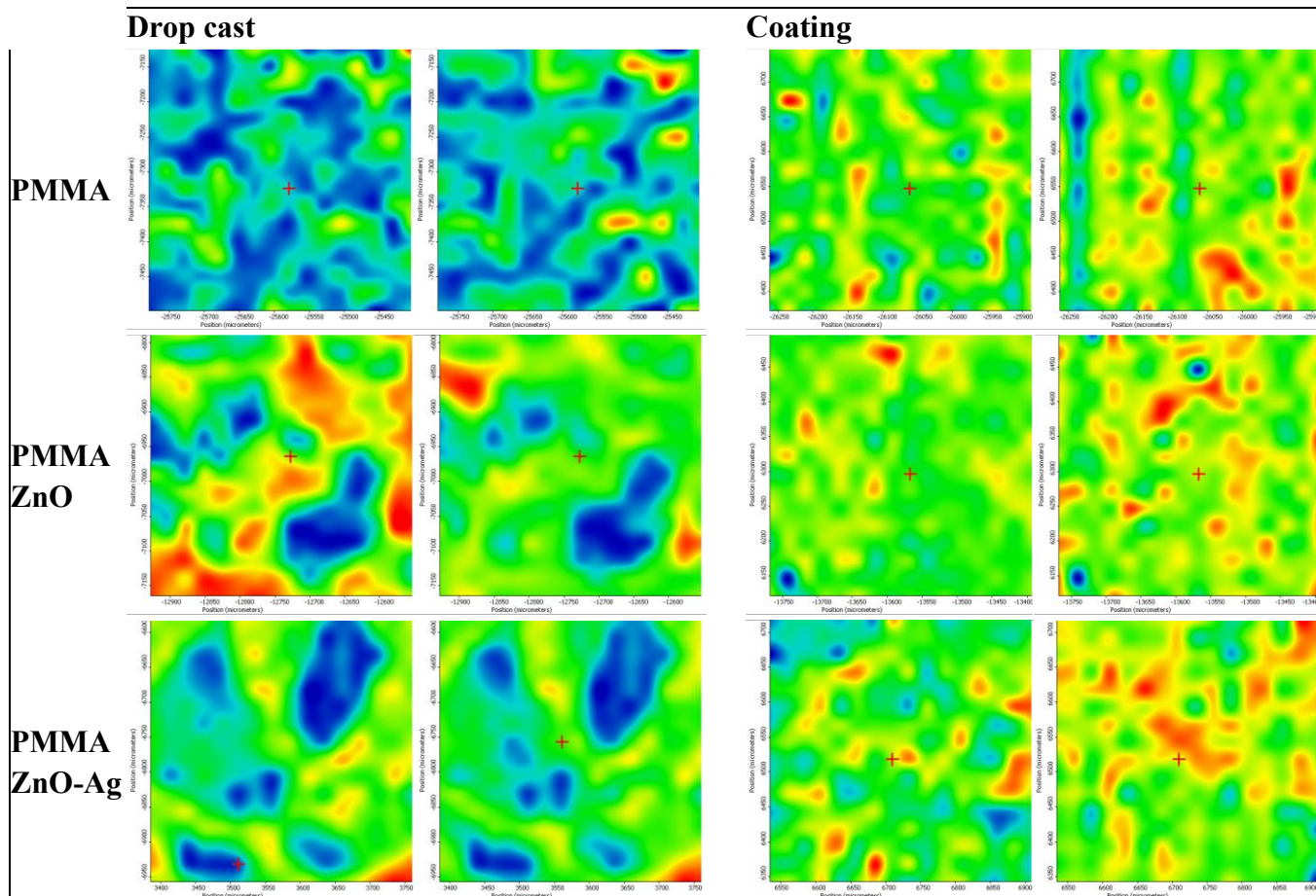


Figura 7.5. Cartografierea IR pentru dropcast și acoperirile nanostructurate pe bază de PMMA, PMMA ZnO, PMMA ZnO-Ag.

Hărțile generate în urma analizei celor trei probe—atât cele depuse prin picurare, cât și straturile subțiri pe bază de PMMA cu nanoparticule antimicrobiene—evidențiază variații cromatice, reflectând gradul de acoperire și uniformitatea stratificării.

În cazul probelor depuse prin picurare, prezența unor regiuni extinse de culoare albastră indică un nivel scăzut de acoperire. În contrast, acoperirile nanostructurate obținute prin spin-coating

prezintă distribuții cromatice distincte între diferitele probe. Stratul de control pe bază de PMMA prezintă tranziții de culoare de la verde la galben, cu zone izolate în nuanțe portocaliu-roșu.

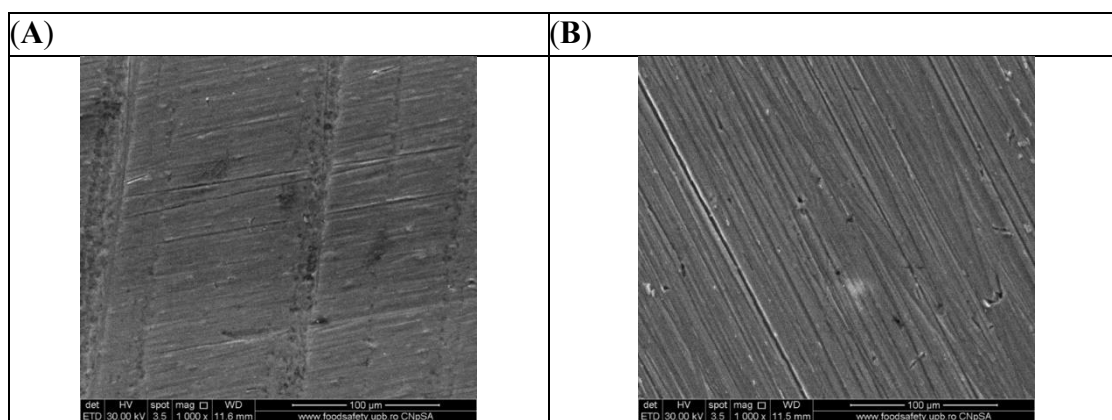
Proba conținând nanoparticule de oxid de zinc prezintă diferențe notabile față de stratul de control, incluzând o preponderență crescută a regiunilor roșii, ceea ce sugerează modificări în compoziția și distribuția materialului. În schimb, proba PMMA-ZnO-Ag demonstrează o omogenitate superioară a stratificării, indicând o integrare îmbunătățită și o acoperire mai uniformă a substratului din aliaj de titan.

Hărțile în infraroșu sunt corelate cu spectrele IR obținute, care evidențiază prezența grupărilor funcționale caracteristice matricei polimerice de PMMA. În mod specific, benzile de absorbție la 2994 cm^{-1} și 2950 cm^{-1} sunt atribuite vibrațiilor de întindere ale legăturilor C-H asociate grupărilor metil și metilen. De asemenea, banda de absorbție observată la 1729 cm^{-1} corespunde grupării carboxilat din structura acrilică, în timp ce semnalul la 1149 cm^{-1} este asociat vibrației de întindere a legăturii C-O-C.

7.3.2.2. Microscopia electronică de baleiaj și spectroscopia de raze X prin dispersie de energie

Straturile subțiri pe bază de PMMA aplicate pe substratul din aliaj de titan au fost caracterizate prin microscopie electronică de baleiaj, cu scopul de a evalua distribuția stratificării pe suprafață și omogenitatea depunerii. În plus, analiza compoziției elementale a fost realizată prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie, oferind informații detaliate despre prezența și distribuția componentelor în structura stratului depus (Figura 7.7).

Imagina obținută prin microscopie electronică de baleiaj a substratului din aliaj de titan evidențiază o rugozitate pronunțată a suprafeței, caracteristică materialului suport. Analiza prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie confirmă compoziția elementală specifică aliajului, atestând prezența componentelor sale majore. În cazul probei acoperite cu PMMA, se observă o modificare distinctă a caracteristicilor suprafeței comparativ cu substratul neacoperit, stratul polimeric prezentând o distribuție uniformă și o depunere continuă. Pentru proba conținând nanoparticule de oxid de zinc, analiza microscopică relevă integrarea omogenă a nanoparticulelor în matricea polimerică, deși acestea prezintă o tendință de aglomerare în anumite regiuni ale stratului.



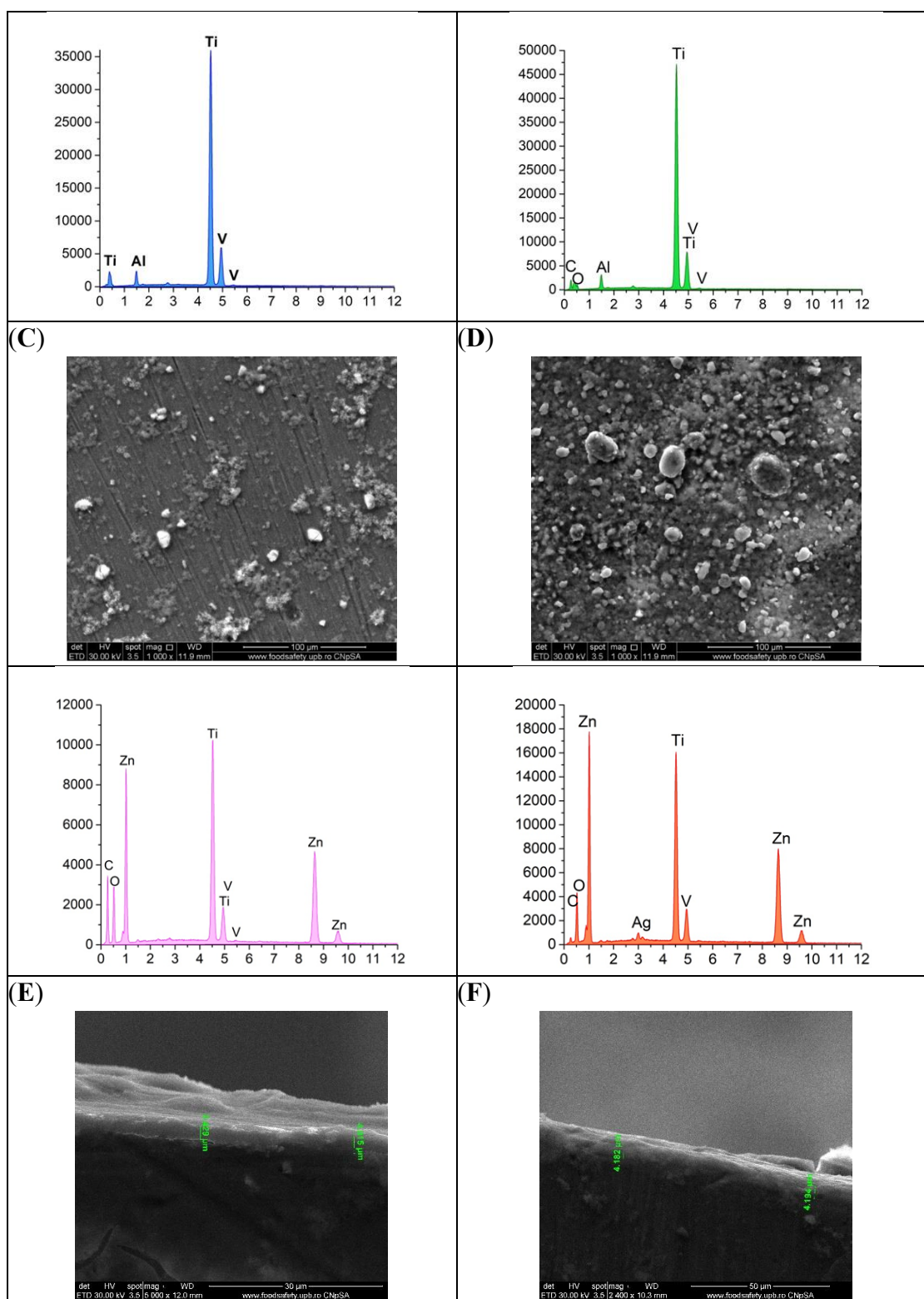


Figura 7.7. Micrografii SEM și spectre EDS pentru substratul Ti6Al4V fără acoperire (A), peliculizat cu PMMA (B), peliculizat cu PMMA ZnO (C), peliculizat cu PMMA ZnO-Ag (D), secțiune transversală PMMA ZnO (E) și secțiune transversală PMMA ZnO-Ag (F).

Pe de altă parte, stratul compozit pe bază de PMMA cu nanoparticule de oxid de zinc-argint prezintă modificări semnificative în comparație cu celelalte probe, incluzând o creștere a densității nanoparticulelor în stratul depus. Distribuția acestora este mai uniformă în matricea polimerică, contribuind la sporirea continuității și integrității acoperirii nanostructurate.

Imaginile obținute prin microscopie electronică de baleiaj ale secțiunilor transversale (Figura 7.7 E,F) evidențiază variații ale grosimii straturilor în cadrul probelor analizate, cu valori cuprinse între 2 și 4 μm pentru acoperirile pe bază de PMMA cu oxid de zinc și între 4 și 5 μm pentru cele conținând compozitul oxid de zinc-argint. Rezultatele analizei prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie confirmă prezența elementelor caracteristice PMMA, respectiv carbon și oxigen, precum și a zincului și argintului în probele corespunzătoare, alături de elementele constitutive ale aliajului de titan. Aceste date susțin uniformitatea și consistența stratificării în cadrul probelor studiate.

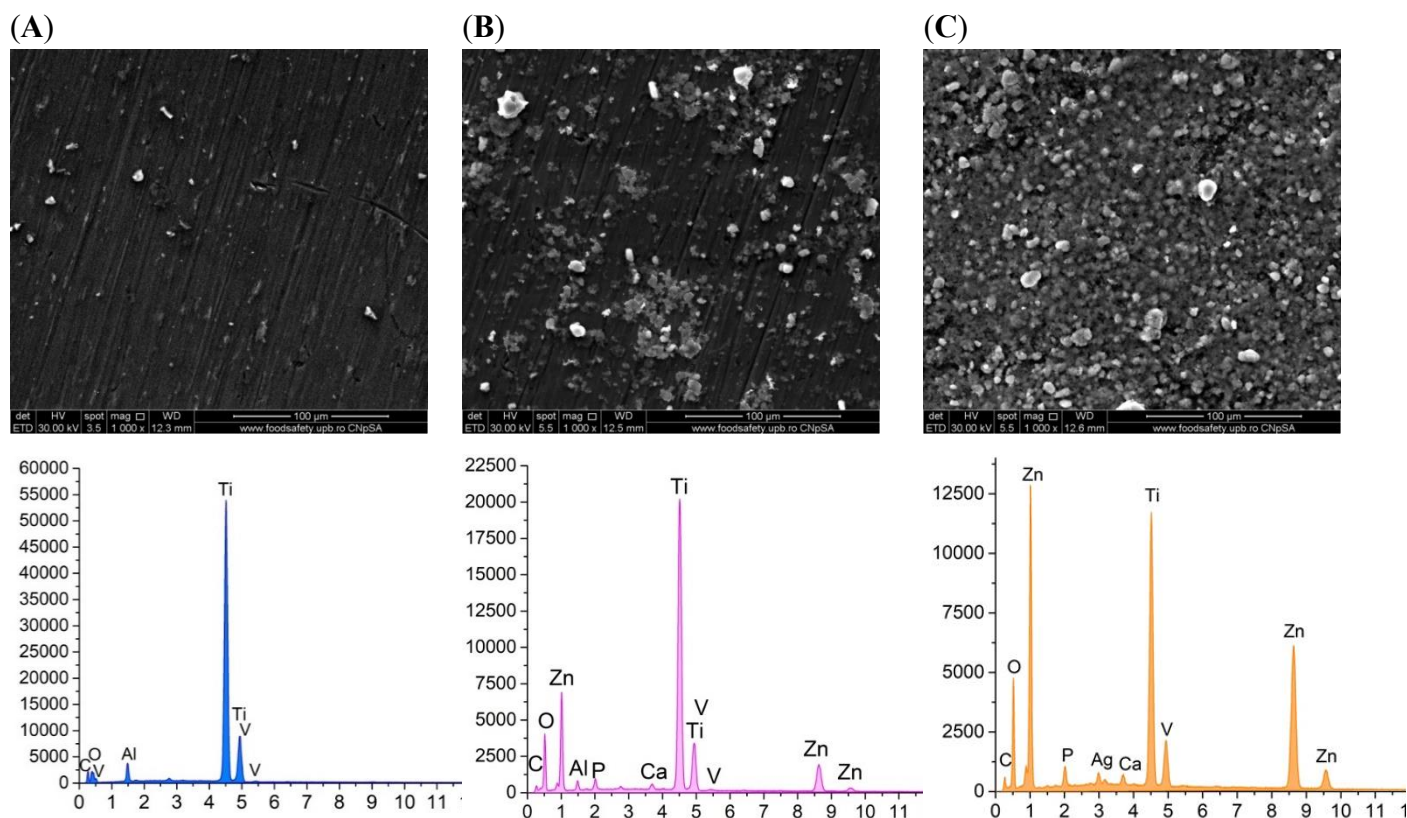
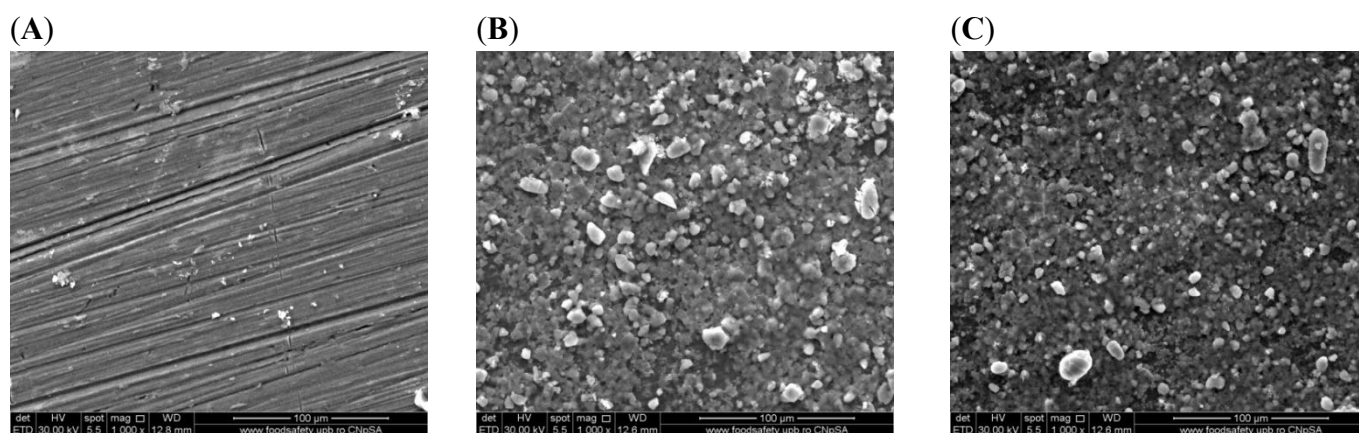


Figura 7.8. Micrografii SEM și spectre EDS pentru stratul de PMMA (A), stratul de PMMA ZnO (B) și stratul de PMMA ZnO-Ag (C) după 7 zile de imersie în SBF.



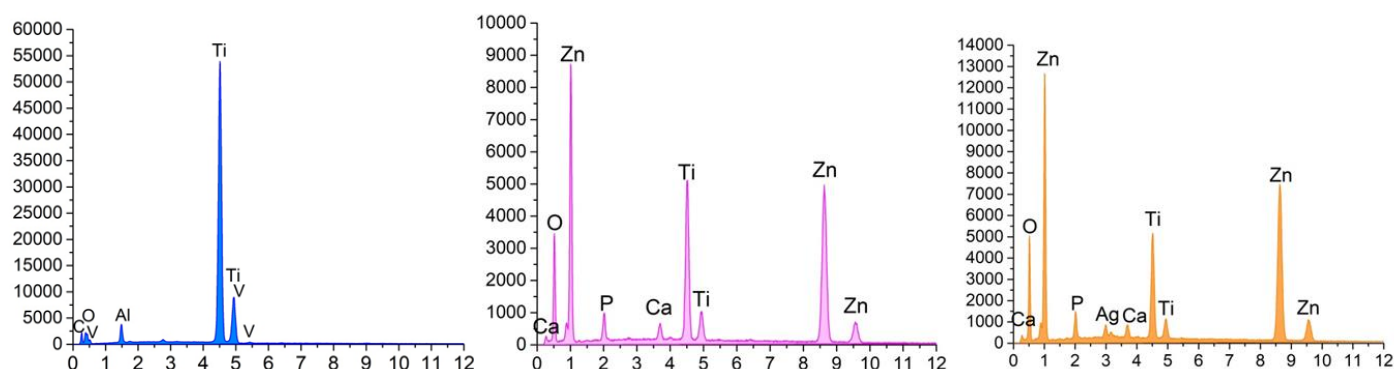


Figura 7.9. Micrografii SEM și spectre EDS pentru stratul de PMMA (A), stratul de PMMA ZnO (B) și stratul de PMMA ZnO-Ag (C), după 14 zile de imersie în SBF.

Pentru a evalua interacțiunea materialelor cu mediul fiziologic simulat, probele au fost supuse analizelor prin microscopie electronică de baleiaj și spectroscopie de raze X cu dispersie de energie după imersarea în soluție de fluid corporal simulat, preparată conform rețetei Kokubo. Simularea condițiilor biologice a fost realizată prin menținerea probelor imersate în SBF la 37 °C într-o baie termostatăă. Evaluarea a fost efectuată la trei intervale de timp—7, 14 și 21 de zile—după care probele au fost extrase, spălate și analizate pentru a investiga interacțiunea stratului cu mediul simulativ.

Obiectivul principal al acestei analize a fost monitorizarea cristalizării fosfaților de calciu pe suprafața probelor, un indicator esențial al bioactivității materialelor testate. Figurile 7.8–7.10 prezintă rezultatele obținute prin microscopie electronică de baleiaj și spectroscopie de raze X cu dispersie de energie pentru cele trei intervale de expunere.

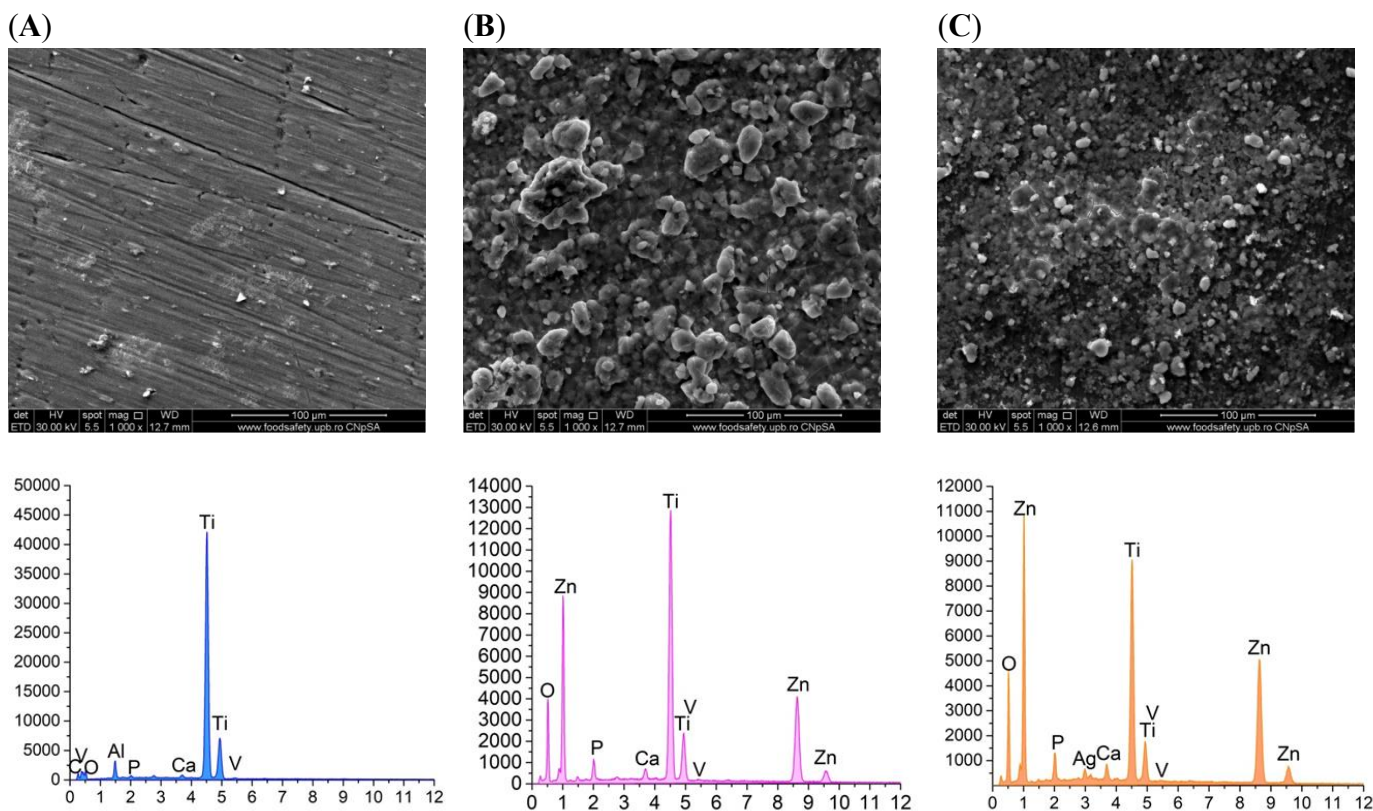


Figura 7.10. Micrografii SEM și spectrele EDS pentru stratul de PMMA (A), stratul de PMMA ZnO (B) și stratul de PMMA ZnO-Ag (C) după 21 de zile de imersie în SBF.

În cazul probelor de control acoperite cu PMMA, imaginile SEM după cele trei perioade de imersie la 37 °C au evidențiat prezența unor depozite heterogene pe suprafață. Analiza compozițională realizată prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie a arătat că, după 7 și 14 zile, compoziția elementală a suprafeței a rămas similară cu cea inițială, înainte de imersie.

Totuși, după 21 de zile, spectrele EDS au indicat prezența unor noi elemente, în special calciu și fosfor, sugerând că stratul de PMMA a necesitat o perioadă mai îndelungată pentru a facilita procesul de cristalizare a fosfatului de calciu. Acest fenomen evidențiază potențialul bioactiv al materialului, însă într-un ritm mai lent comparativ cu alte formulări testate.

În contrast, substraturile acoperite cu PMMA îmbogățit cu nanoparticule de oxid de zinc au evidențiat, pe parcursul perioadei de imersie, formarea progresivă a unor granulații pe suprafață. Acest fenomen sugerează că nanoparticulele de oxid de zinc conferă materialului o bioactivitate superioară, favorizând nucleația și dezvoltarea fosfaților de calciu în contact cu fluidul corporal simulat.

Pentru a susține această observație, analiza compozițională realizată prin spectroscopie de raze X cu dispersie de energie a confirmat prezența calciului și a fosforului, alături de elementele caracteristice stratului analizat. Compararea rezultatelor a evidențiat că, deși primele semne ale formării fosfaților de calciu au fost detectate după 7 zile de imersie, intensitatea semnalelor asociate acestor elemente a crescut semnificativ după 14 și 21 de zile. Această creștere corelează modificările la nivel microscopic observate pe suprafața probelor, indicând o acumulare progresivă a depozitelor minerale și confirmând potențialul bioactiv îmbunătățit al materialului.

Probele acoperite cu straturi pe bază de PMMA care încorporează nanoparticule compozite de oxid de zinc-argint demonstrează o formare progresivă a fosfaților de calciu, proces care rămâne dependent de durata expunerii în fluidul corporal simulat. Un aspect notabil este faptul că prezența nanoparticulelor compozite de oxid de zinc-argint pare să reducă tendința de aglomerare granulară observată în cazul acoperirilor cu oxid de zinc, ceea ce conduce la formarea unui film cristalin mai uniform pe suprafața substratului.

Bioactivitatea acestor probe este confirmată suplimentar prin analiza spectroscopică de raze X cu dispersie de energie, care indică în mod constant prezența calciului și a fosforului în toate cele trei intervale de timp investigate. Aceste rezultate susțin potențialul materialului de a favoriza procesele de mineralizare, consolidând relevanța sa pentru aplicații biomedicale.

7.3.2.3. Dezvoltarea biofilmului microbial

Materialele dezvoltate în acest studiu sunt concepute pentru a fi utilizate ca strat protector pentru bonturile protetice din cadrul unui sistem complet de implant dentar. Aceste acoperiri nanostructurate au fost proiectate pentru a aborda problematica infecțiilor post-implantare, oferind simultan un mediu favorabil procesului de osintegrare.

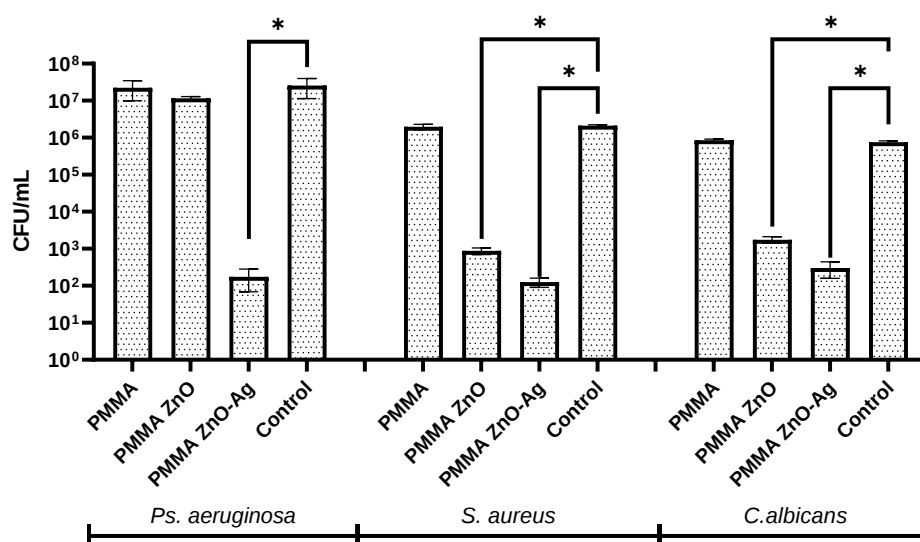


Figura 7.11. Reprezentarea grafică pentru modularea biofilmului (log10 CFU/mL) tulpinilor Gram-pozitive, Gram-negative și fungice după 24 de ore de incubare cu probe de tip acoperire—PMMA, PMMA ZnO și PMMA ZnO-Ag; * $p \leq 0,05$, one-way ANOVA (probe versus control).

Pentru a evalua eficacitatea antimicrobiană a acoperirilor, probele au fost supuse unor teste specifice privind dinamica formării biofilmului, investigând aderența inițială a microorganismelor la suprafața substratului. Experimentele au fost realizate pe parcursul unei perioade de incubare de 24 de ore, utilizând o tulpină Gram-pozitivă (*Staphylococcus aureus*), o tulpină Gram-negativă (*Pseudomonas aeruginosa*) și o tulpină fungică (*Candida albicans*).

Rezultatele obținute sunt reprezentate grafic în Figura 7.11, fiind exprimate în log10 CFU/mL. Interpretarea acestora s-a realizat prin compararea probelor funcționalizate cu controlul bacterian și cu proba de PMMA, permițând astfel evaluarea influenței nanoparticulelor antimicrobiene asupra inhibării formării biofilmului.

Rezultatele obținute evidențiază modele distincte de formare a biofilmului pe suprafața diferitelor probe testate. În cazul probei de control pe bază de PMMA, numărul microorganismelor aderente a fost comparabil cu cel observat în controlul netratat, indicând absența unui efect antimicrobian semnificativ. Dintre tulpinile testate, *Pseudomonas aeruginosa* a prezentat cel mai ridicat nivel de formare a biofilmului, cu valori ale CFU/mL care au depășit 10^7 , confirmând capacitatea sa ridicată de aderență și dezvoltare a biofilmelor. În schimb, *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans* au demonstrat o formare mai redusă a biofilmului, cu valori CFU/mL în jurul valorii de 10^6 pentru probele de control.

Probele funcționalizate cu oxid de zinc (PMMA ZnO) au demonstrat o activitate antimicrobiană semnificativă, în special împotriva *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans*, reducând CFU/mL sub pragurile de 10^5 și 10^4 , respectiv, în comparație cu controlul PMMA. Cu toate acestea, efectul inhibitor împotriva *Pseudomonas aeruginosa* a fost limitat, această tulpină menținând valori CFU/mL de aproximativ 10^6 , sugerând o rezistență mai pronunțată la acțiunea oxidului de zinc. Această eficacitate redusă poate fi explicată prin mecanismele intrinseci de rezistență ale *Pseudomonas aeruginosa*, inclusiv structura membranei externe bogate în lipopolizaharide, care acționează ca o barieră, limitând pătrunderea nanoparticulelor de oxid de zinc. De asemenea, matricea complexă de substanțe polimerice extracelulare caracteristică biofilmelor dezvoltate de această specie oferă o protecție suplimentară împotriva agenților antimicrobieni, subliniind necesitatea optimizării formulărilor pentru combaterea eficientă a bacteriilor Gram-negative.

Cele mai remarcabile rezultate au fost obținute pentru probele acoperite cu PMMA ZnO-Ag, care au demonstrat o inhibare semnificativă a formării biofilmului pentru toate tulpinile testate, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans*. Valorile CFU/mL pentru aceste probe au fost reduse constant la aproximativ 10^3 , indicând o inhibare aproape completă a proliferării microbiene. Aceste rezultate confirmă efectul sinergic al nanoparticulelor de oxid de zinc și argint, care contribuie la prevenirea eficientă a formării biofilmelor în primele 24 de ore de expunere. Datele obținute susțin potențialul acoperirilor pe bază de PMMA ZnO-Ag ca suprafețe antimicrobiene eficiente, cu aplicații biomedicale relevante, în special în prevenirea infecțiilor asociate implanturilor dentare.

7.3.2.4. Evaluarea in vitro a impactului acoperirilor nanostructurate asupra fibroblastelor umane

Pentru a investiga efectul acoperirilor nanostructurate asupra celulelor hFOB 1.19, au fost realizate o serie de analize in vitro, vizând viabilitatea celulară, proliferarea, citotoxicitatea și potențialele efecte proinflamatorii.

Rezultatele testului MTT (Figura 7.12A) au indicat că, după 24 de ore de interacțiune dintre celule și material, nu s-au înregistrat diferențe semnificative în viabilitatea celulară între straturile testate. Acest rezultat sugerează că interacțiunea inițială a preosteoblastelor umane cu suprafețele de PMMA, PMMA/ZnO și PMMA/ZnO-Ag nu afectează negativ activitatea lor metabolică. Extinderea perioadei de interacțiune la 72 de ore a menținut același profil de viabilitate, indicând că integrarea ZnO sau ZnO-Ag în matricea de PMMA nu influențează negativ metabolismul celular. Mai mult, o creștere statistic semnificativă a viabilității celulare a fost observată la 72 de ore comparativ cu 24 de ore pentru toate materialele testate, sugerând că aceste acoperiri susțin proliferarea preosteoblastelor umane în timp.

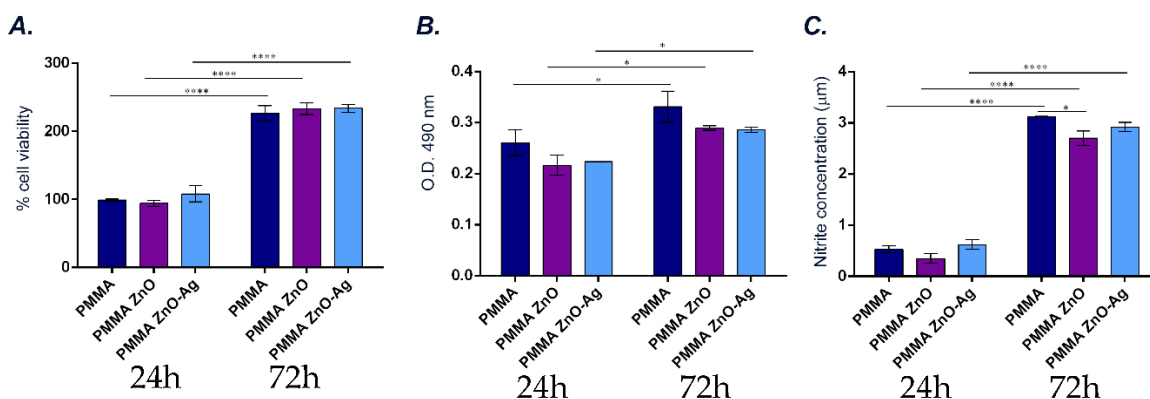


Figura 7.12. Reprezentare grafică a rezultatelor pentru: (A) Viabilitatea celulară și potențialul de proliferare al celulelor preosteoblaste umane după 24 de ore și 72 de ore de interacțiune cu straturile PMMA, PMMA/ZnO și PMMA/ZnO(NanoAg). (B) Potențialul citotoxic, măsurat prin cuantificarea LDH-ului, în aceleași intervale de timp și condiții experimentale. (C) Eliberarea de NO, ca marker al stresului oxidativ și al răspunsurilor inflamatorii, după 24 h și 72 h de interacțiune. Semnificația statistică a diferențelor este indicată astfel: * $p \leq 0,05$, **** $p \leq 0,0001$. Toate experimentele au fost realizate în triplicat, iar rezultatele prezentate reprezintă media a trei experimente independente.

Pentru a evalua potențialele efecte citotoxice ale materialelor testate, a fost cuantificată activitatea lactat dehidrogenazei (LDH), un marker al deteriorării membranei celulare (Figura 7.12B). Rezultatele au indicat că nivelurile de LDH au rămas constante în toate condițiile testate, atât la 24, cât și la 72 de ore, confirmând că niciunul dintre straturi nu a indus efecte citotoxice. Aceste constatări

evidențiază faptul că PMMA, atât în forma sa pură, cât și funcționalizat cu ZnO sau ZnO-Ag, nu prezintă efecte dăunătoare asupra celulelor hFOB 1.19.

În final, pentru a evalua potențialele răspunsuri inflamatorii sau de stres oxidativ induse de materialele testate, a fost cuantificată eliberarea de oxid de azot (NO), o moleculă de semnalizare-cheie, ale cărei niveluri ridicate sunt frecvent asociate cu inflamația și stresul oxidativ. Așa cum este prezentat în Figura 7.12C, nivelurile de NO au fost comparabile între straturile de PMMA, PMMA/ZnO și PMMA/ZnO-Ag la ambele intervale de timp, indicând că integrarea ZnO sau ZnO-Ag în matricea compozită nu mediază efecte proinflamatorii și nu declanșează stres oxidativ în celulele hFOB 1.19. Aceste rezultate susțin potențialul acoperirilor nanostructurate ca materiale sigure și biocompatibile pentru aplicații biomedicale.

CAPITOLUL 8. CONCLUZII FINALE

Prima direcție de cercetare a analizat statistic factorii de risc care produc complicațiile post-operatorii asociate implanturilor dentare. A fost realizată o analiză statistică riguroasă asupra influenței unor factori precum fumatul, diabetul, hipertensiunea arterială, complianța la indicațiile post-operatorii și numărul de implanturi asupra succesului tratamentului implantologic. Studiul a evidențiat corelații semnificative între acești factori și rata complicațiilor post-operatorii, oferind direcții clare pentru optimizarea strategiilor terapeutice și îmbunătățirea protocoalelor de monitorizare post-operatorie. Rezultatele au evidențiat faptul că pacienții cu un profil de risc crescut necesită o atenție specială și o monitorizare personalizată, iar respectarea indicațiilor post-operatorii joacă un rol esențial în prevenirea complicațiilor.

Pe lângă analiza statistică, această cercetare a inclus o abordare experimentală prin dezvoltarea și caracterizarea unor nanomateriale avansate destinate îmbunătățirii performanței implanturilor dentare. Prin integrarea unor nanoparticule inovatoare, acest studiu a demonstrat că materialele dezvoltate pot aduce îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește interacțiunea cu țesuturile gazdă, contribuind la o regenerare tisulară optimizată și la prevenirea formării biofilmelor bacteriene. Studiile experimentale privind acoperirile nanostructurate pe bază de PMMA/ZnO(NanoAg) și utilizarea nanoparticulelor $\text{Zn}_2\text{SnO}_4@\text{SiO}_2$ funcționalizate cu 5-FU au demonstrat că nanotehnologia poate contribui semnificativ la prevenirea infecțiilor peri-implantare și la optimizarea procesului de osteointegrare.

În cadrul celei de-a doua direcții de cercetare, au fost dezvoltate și caracterizate nanoparticule compozite Zn_2SnO_4 acoperite cu SiO_2 și funcționalizate cu 5-Fluorouracil, destinate regenerării osoase și terapiei antimicrobiene și antitumorale. Stratul de SiO_2 a îmbunătățit stabilitatea în soluție și integrarea în matricea biologică, în timp ce 5-FU a conferit proprietăți antimicrobiene și antitumorale suplimentare. Studiile in vitro au confirmat biocompatibilitatea ridicată și capacitatea de a susține proliferarea celulară fără efecte citotoxice. De asemenea, nanoparticulele au demonstrat o activitate antimicrobiană semnificativă împotriva bacteriilor Gram-pozitive și a biofilmelor bacteriene, evidențiindu-și potențialul în prevenirea infecțiilor postoperatorii în reconstrucția maxilo-facială.

Tot în cadrul celei de-a doua direcții de cercetare, a fost dezvoltat și un strat de acoperire inovator pe bază de polimetilmetacrilat (PMMA) îmbogățit cu nanoparticule de ZnO și ZnO-Ag, destinat protecției bonturilor dentare împotriva formării biofilmului și infecțiilor peri-implantare. Nanoparticulele au fost sintetizate printr-un proces hidrotermal, obținându-se morfologii uniforme și suprafețe extinse, optimizate pentru interacțiunea antimicrobiană. Distribuția uniformă a

nanoparticulelor în matricea polimerică și adeziunea stabilă la substraturile din titan asigură eficiența stratului în mediul oral. Testele microbiologice au evidențiat o inhibare semnificativă a formării biofilmului și a agenților patogeni, precum *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Candida albicans*. Studiile in vitro au confirmat biocompatibilitatea materialului, fără efecte citotoxice asupra celulelor preosteoblastice umane. Acest strat de acoperire propus are potențialul de a reduce riscurile infecțiilor peri-implantare, de a susține regenerarea tisulară și de a îmbunătăți integrarea implanturilor dentare în practica stomatologică modernă.

Integrarea rezultatelor statistice cu investigațiile experimentale oferă o perspectivă complexă asupra îmbunătățirii implantologiei dentare, furnizând o bază solidă pentru direcții viitoare de cercetare în vederea dezvoltării unor soluții personalizate și eficiente pentru pacienții care necesită reabilitare orală.

Concluziile tezei subliniază potențialul nanomaterialelor de a preveni formarea biofilmului și de a inhiba colonizarea microbiană, două dintre cele mai frecvente cauze ale eșecului tratamentelor dentare. În plus, nanoparticulele utilizate s-au dovedit a fi biocompatibile și sigure în interacțiunea cu celulele umane, deschizând calea pentru aplicații clinice extinse.

Această cercetare demonstrează că nanotehnologia are potențialul de a revoluționa stomatologia modernă, oferind soluții inovatoare pentru probleme critice, precum infecțiile peri-implantare și regenerarea osoasă. Rezultatele susțin aplicabilitatea nanomaterialelor în practica clinică și oferă o bază solidă pentru viitoarele dezvoltări în domeniul materialelor inteligente pentru implantologie dentară.

Cu toate acestea, pentru a valida pe deplin eficacitatea și siguranța acestor materiale, sunt necesare studii suplimentare în medii orale simulate care să includă factori precum variabilitatea microbiană, stresul mecanic și dinamica condițiilor orale reale. Evaluările in vivo vor fi esențiale pentru confirmarea performanțelor observate in vitro și pentru determinarea comportamentului acestor materiale pe termen lung, sub influența factorilor biologici și mecanici specifici cavității orale.

CAPITOLUL 9. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Această cercetare a adus contribuții semnificative în domeniul utilizării nanomaterialelor pentru aplicații stomatologice, dezvoltând noi materiale cu proprietăți avansate și realizând o analiză statistică riguroasă asupra factorilor de risc implicați în succesul implanturilor dentare. Cele mai importante contribuții originale ale acestui studiu sunt prezentate mai jos.

- Analiza statistică riguroasă care a permis cuantificarea impactului variabilelor luate în calcul și a oferit o bază obiectivă pentru optimizarea procesului decizional clinic, cu integrarea unei abordări multidisciplinare pentru îmbunătățirea implantologiei dentare
- Studiul combină expertiza în chimia materialelor, biologia celulară și ingineria biomedicală pentru a propune soluții inovatoare care depășesc limitările materialelor convenționale utilizate în stomatologie.
- A fost sintetizat un nou tip de nanoparticule compozite Zn_2SnO_4 acoperite cu SiO_2 și funcționalizate cu 5-Fluorouracil, cu potențial ridicat pentru utilizarea în regenerarea osoasă și terapia combinată antimicrobiană și antitumorală.
- A fost dezvoltat un nou strat de acoperire bazat pe polimetilmetacrilat (PMMA) îmbogățit cu nanoparticule de ZnO și ZnO-Ag , destinat protecției bonturilor dentare împotriva formării biofilmului și a infecțiilor peri-implantare.

- Cercetarea a deschis perspective noi asupra utilizării nanomaterialelor pentru prevenirea infecțiilor peri-implantare, optimizarea osteointegrării și reducerea complicațiilor post-operatorii.
- Prin abordarea acestor inovații, se urmărește obținerea unor materiale capabile să reducă riscurile asociate infecțiilor peri-implantare, să sprijine regenerarea tisulară complexă și să asigure o integrare optimă cu țesuturile adiacente. Scopul final este crearea unei baze științifice solide pentru introducerea nanomaterialelor în practica stomatologică modernă, oferind soluții personalizate și eficiente pentru nevoile clinice actuale.

Această lucrare a demonstrat că utilizarea nanotehnologiei în stomatologie poate revoluționa tratamentele existente, oferind soluții inovatoare pentru probleme critice precum infecțiile post-implantare, regenerarea osoasă și bioactivitatea implanturilor. Contribuțiile originale ale acestui studiu susțin aplicabilitatea nanomaterialelor în practica clinică și oferă un fundament solid pentru viitoare direcții de cercetare și dezvoltare în domeniul implantologiei dentare.

Bibliografie

1. Malik, S.; Muhammad, K.; Waheed, Y. Nanotechnology: A Revolution in Modern Industry. *Molecules* **2023**, *28*, doi:10.3390/molecules28020661.
2. Haleem, A.; Javaid, M.; Singh, R.P.; Rab, S.; Suman, R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal* **2023**, *7*, 70-77, doi:https://doi.org/10.1016/j.glohj.2023.02.008.
3. Khan, Y.; Sadia, H.; Ali Shah, S.Z.; Khan, M.N.; Shah, A.A.; Ullah, N.; Ullah, M.F.; Bibi, H.; Bafakeeh, O.T.; Khedher, N.B.; et al. Classification, Synthetic, and Characterization Approaches to Nanoparticles, and Their Applications in Various Fields of Nanotechnology: A Review. *Catalysts* **2022**, *12*, doi:10.3390/catal12111386.
4. Saleh, T.A. Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities. *Environmental Technology & Innovation* **2020**, *20*, 101067, doi:https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.101067.
5. Altammar, K.A. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. **2023**, *14*, doi:10.3389/fmicb.2023.1155622.
6. Abou Neel, E.A.; Bozec, L.; Perez, R.A.; Kim, H.-W.; Knowles, J.C. Nanotechnology in dentistry: prevention, diagnosis, and therapy. *International Journal of Nanomedicine* **2015**, *10*, 6371-6394, doi:10.2147/IJN.S86033.
7. Malik, S.; Muhammad, K.; Waheed, Y. Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine. *Molecules* **2023**, *28*, doi:10.3390/molecules28186624.
8. Jandt, K.D.; Watts, D.C. Nanotechnology in dentistry: Present and future perspectives on dental nanomaterials. *Dental Materials* **2020**, *36*, 1365-1378, doi:https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.08.006.
9. Nikolova, M.; Slavchov, R.; Nikolova, G. Nanotechnology in Medicine. In *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*, Hock, F.J., Gralinski, M.R., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2020; pp. 533-546.
10. Soliman, S. Nanomedicine: Advantages and Disadvantages of Nanomedicine. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* **2023**, *14*, doi:10.35248/2157-7439.23.14.666.
11. Moraes, G.; Zambom, C.; Siqueira, W.L. Nanoparticles in Dentistry: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* **2021**, *14*, doi:10.3390/ph14080752.
12. Dakhale, R.; Paul, P.; Achanta, A.; Ahuja, K.P.; Meshram, M. Nanotechnology Innovations Transforming Oral Health Care and Dentistry: A Review. *Cureus* **2023**, *15*, e46423, doi:10.7759/cureus.46423.
13. AlKahtani, R.N. The implications and applications of nanotechnology in dentistry: A review. *The Saudi Dental Journal* **2018**, *30*, 107-116, doi:https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.01.002.
14. Glowacka-Sobotta, A.; Ziental, D.; Czarczynska-Goslinska, B.; Michalak, M.; Wysocki, M.; Güzel, E.; Sobotta, L. Nanotechnology for Dentistry: Prospects and Applications. *Nanomaterials* **2023**, *13*, doi:10.3390/nano13142130.

15. Umapathy, V.R.; Natarajan, P.M.; SumathiJones, C.; Swamikannu, B.; Johnson, W.M.S.; Alagarsamy, V.; Milon, A.R. Current trends and future perspectives on dental nanomaterials – An overview of nanotechnology strategies in dentistry. *Journal of King Saud University - Science* **2022**, *34*, 102231, doi:https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102231.
16. Priyadarsini, S.; Mukherjee, S.; Mishra, M. Nanoparticles used in dentistry: A review. *Journal of oral biology and craniofacial research* **2018**, *8*, 58-67, doi:10.1016/j.jobcr.2017.12.004.
17. Niavol, S.S.; Khatibani, A.B.; Hashemi Karouei, S.F.; Hejazi Juybari, S.A.; Moghaddam, H.M. Mesoporous Zn₂SnO₄ for efficient sensing of ethylene glycol vapor. *Materials Chemistry and Physics* **2023**, *303*, 127799, doi:https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127799.
18. Silvestri, S.; Stefanello, N.; da Silveira Salla, J.; Foletto, E.L. Photocatalytic properties of Zn₂SnO₄ powders prepared by different modified hydrothermal routes. *Research on Chemical Intermediates* **2019**, *45*, 4299-4313, doi:10.1007/s11164-019-03832-1.
19. E, A.K.N.; S, D.; A, R.; V, N.; A, S. A comparative study of 5-Fluorouracil release from chitosan/silver and chitosan/silver/MWCNT nanocomposites and their cytotoxicity towards MCF-7. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **2016**, *66*, 244-250, doi:10.1016/j.msec.2016.04.080.
20. Eshghi Esfahani, R.; Zahedi, P.; Zarghami, R. 5-Fluorouracil-loaded poly(vinyl alcohol)/chitosan blend nanofibers: morphology, drug release and cell culture studies. *Iranian Polymer Journal* **2020**, *30*, 3, doi:10.1007/s13726-020-00882-w.
21. Pandimurugan, A.R.; Sankaranarayanan, K. Antibacterial and photocatalytic activity of ZnO, SnO₂ and Zn₂SnO₄ nanoparticles prepared by Microwave assisted method. *Materials Technology* **2022**, *37*, 717-727, doi:10.1080/10667857.2021.1873635.
22. Anjum, S.; Hashim, M.; Malik, S.A.; Khan, M.; Lorenzo, J.M.; Abbasi, B.H.; Hano, C. Recent Advances in Zinc Oxide Nanoparticles (ZnO NPs) for Cancer Diagnosis, Target Drug Delivery, and Treatment. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, doi:10.3390/cancers13184570.
23. Lakshmi, Y.V.B.; Swapna, P.; Babu, B.K.; Rao, Y.S. Morphology and Anti-microbial Studies of Zinc Stannate Nanoparticles Constructed via Green Synthesis Approach. *Letters in Applied NanoBioScience* **2023**, *12*, doi:10.33263/LIANBS124.138.
24. Dillip, G.R.; Nagajyothi, P.C.; Ramaraghavulu, R.; Banerjee, A.N.; Reddy, B.V.; Joo, S.W. Synthesis of crystalline zinc hydroxystannate and its thermally driven amorphization and recrystallization into zinc orthostannate and their phase-dependent cytotoxicity evaluation. *Materials Chemistry and Physics* **2020**, *248*, 122946, doi:https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122946.
25. Zuo, J.; Quan, Y.; Li, J.; Li, Y.; Song, D.; Li, X.; Wang, Y.; Yi, L.; Wang, Y. Tackling Antibiotic Resistance: Exploring 5-Fluorouracil as a Promising Antimicrobial Strategy for the Treatment of Streptococcus suis Infection. *Animals* **2024**, *14*, 1286.
26. Anzellini, S.; Diaz-Anichtchenko, D.; Sanchez-Martin, J.; Turnbull, R.; Radescu, S.; Mujica, A.; Muñoz, A.; Ferrari, S.; Pampillo, L.; Bilovol, V.; et al. High-Pressure Behavior of Ca₂SnO₄, Sr₂SnO₄, and Zn₂SnO₄. *The Journal of Physical Chemistry C* **2024**, *128*, 1357-1367, doi:10.1021/acs.jpcc.3c06726.
27. Zhang, M.; Song, H.; Yang, S.; Zhang, Y.; Tian, Y.; Wang, Y.; Liu, D. Deciphering the Antibacterial Mechanisms of 5-Fluorouracil in Escherichia coli through Biochemical and Transcriptomic Analyses. *Antibiotics (Basel)* **2024**, *13*, doi:10.3390/antibiotics13060528.
28. Song, W.; Ge, S. Application of Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry. *Molecules* **2019**, *24*, 1033.
29. Guerrero Correa, M.; Martínez, F.B.; Vidal, C.P.; Streitt, C.; Escrig, J.; de Dicastillo, C.L. Antimicrobial metal-based nanoparticles: a review on their synthesis, types and antimicrobial action. *Beilstein J Nanotechnol* **2020**, *11*, 1450-1469, doi:10.3762/bjnano.11.129.
30. Rosli, N.A.; Teow, Y.H.; Mahmoudi, E. Current approaches for the exploration of antimicrobial activities of nanoparticles. *Science and Technology of Advanced Materials* **2021**, *22*, 885-907, doi:10.1080/14686996.2021.1978801.
31. Bapat, R.A.; Joshi, C.P.; Bapat, P.; Chaubal, T.V.; Pandurangappa, R.; Jnanendruppa, N.; Gorain, B.; Khurana, S.; Kesharwani, P. The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry. *Drug Discovery Today* **2019**, *24*, 85-98, doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.08.012.