

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XI PEDIATRIE**

CIORNEI BOGDAN



REZUMAT AL TEZEI DOCTORAT

**VIABILITATEA UTILIZĂRII XENOGREFELOR PROVENITE
DE LA SPECIA TILAPIA DE NIL ÎN TRATAMENTUL
ARSURILOR DE GRAD INTERMEDIAR**

Conducător de doctorat

PROF.UNIV.DR. BOIA EUGEN SORIN

**Timișoara
2024**

Cuprins

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	Error! Bookmark not defined.
LISTĂ DE ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	Error! Bookmark not defined.
LISTA FIGURILOR	VIII
LISTA TABELELOR	Error! Bookmark not defined.
DEDICAȚIE	Error! Bookmark not defined.
RECUNOAȘTERE	Error! Bookmark not defined.
INTRODUCERE	3
PARTEA GENERALĂ	Error! Bookmark not defined.
1. ANATOMIA PIELII	Error! Bookmark not defined.
1.1. EPIDERMUL	Error! Bookmark not defined.
1.2. MEMBRANA BAZALĂ	Error! Bookmark not defined.
1.3. DERMUL	Error! Bookmark not defined.
1.4. HIPODERMUL	Error! Bookmark not defined.
1.5. VASCULARIZAȚIA PIELII	Error! Bookmark not defined.
1.6. INERVAȚIA PIELII	Error! Bookmark not defined.
1.7. PILOZITATEA	Error! Bookmark not defined.
1.8. FANERELE	Error! Bookmark not defined.
1.9. GLANDELE ANEXE ALE PIELII	Error! Bookmark not defined.
2. ARSURILE	Error! Bookmark not defined.
2.1. EVALUAREA ARSURILOR	Error! Bookmark not defined.
2.2. FIYIOPATOLOGIA ARSURILOR	Error! Bookmark not defined.
2.3. TRATAMENTUL ARSURILOR	Error! Bookmark not defined.
2.4. OREOCROMIS NILOTICUS(TILAPIA DE NIL)	Error! Bookmark not defined.
2.5. MODEL ANIMAL	Error! Bookmark not defined.
PARTEA SPECIALĂ	6
1. SCOP	6
2. MATERIALE ȘI METODE	Error! Bookmark not defined.
2.1. AVIZUL ETIC	Error! Bookmark not defined.
2.2. PREGĂTIREA ȘI EVALUAREA XENOGREFELOR	Error! Bookmark not defined.
2.3. STUDIUL EXPERIMENTAL	48
3. REZULTATE	9
3.1. EVALUAREA XENOGREFELOR	9
3.2. EVALUAREA POTENȚIALULUI DE VINDECARE	Error! Bookmark not defined.
4. DISCUȚII	114
CONCLUZII	129
BIBLIOGRAFIE	Error! Bookmark not defined.
ANEXE	Error! Bookmark not defined.
ARTICOLE PUBLICATE <i>IN EXTENSO</i>	Error! Bookmark not defined.

INTRODUCERE

Arsurile sunt o patologie traumatică cu repercusiuni dificil de combătut, atât pentru pacient, cât și pentru instituțiile medicale implicate în tratamentul acestora. Organizația Mondială a Sănătății estimează că aproximativ 11 milioane de persoane sunt afectate anual de arsuri, dintre care 180 000 de persoane mor anual ca urmare a acestor incidente[1]. Arsurile pot fi cauzate de obiecte sau substanțe care eliberează energie termică, cauzează fricțiune, contacte chimice, de electricitate sau de radiații electromagnetice sau ionizante. Clasificarea lor se face în funcție de suprafața corpului afectat, precum și în funcție de adâncimea leziunii[2].

Tratamentul este complex, medical și chirurgical, abordând în prima fază eliminarea cauzei și resuscitarea funcțiilor biologice, iar în a doua parte se concentrează pe prevenirea infecțiilor și restaurarea țesuturilor devitalizate în urma traumei. Acest tratament este bine să se efectueze în centre de Chirurgie Plastică specializate, care au toate condițiile necesare pentru a îndeplini acest scop. Printre acestea se numără existența unei secții de terapie intensivă pentru a trata arsurile mari, ceea ce înseamnă o zonă mare de acoperire a arsurilor (> 40% din suprafața corpului), aparate specializate destinate îngrijirii rănilor, materiale sanitare adecvate și nu în ultimul rând personal medical instruit în conformitate cu cele mai recente ghiduri de tratament.

Pielea sau sistemul tegumentar, este o parte importantă a corpului uman, un organ în funcție de conformarea căruia multe aspecte ale vieții unui individ pot fi intuite. Ea determină personalitatea și caracterul persoanei care o posedă, în plus spune multe despre etnia sa, despre activitățile la care participă, dacă sunt de natură profesională sau recreativă și este un indicator conform căruia se realizează relațiile interpersonale. Starea evolutivă a pielii arată vârsta unei persoane, bolile de care suferă și ne poate spune câte nopți fără somn a petrecut persoana în timpul vieții sale. În plus față de toate aceste aspecte, este o parte a corpului uman care oferă protecție restului corpului, prin acțiunea de barieră pe care o are și prin fiziologia specifică, care reglează temperatura întregului organism, care împiedică efectul razelor solare, ploii sau a altor posibili agenți traumatici.

Din punct de vedere anatomic, pe cea mai mare suprafață, sistemul tegumentar constă din epiderm, derm și țesutul hipodermic sau celular subcutanat. Fiecare dintre aceste 3 straturi are origini și caracteristici distincte, care împreună completează toate aceste funcții ale pielii[3].

TRATAMENTUL ARSURILOR

Medical

Abordarea tratamentului arsurilor ia în considerare mai mulți factori, printre care putem enumera vârsta pacientului, de care depinde suprafața totală a corpului, zona afectată de vătămare, existența arsurilor respiratorii și / sau inhalarea fumului, coexistența patologiilor asociate, tipul și gradul de arsură.

Tratamentul local timpuriu implică îndepărtarea agentului cauzal, orice îmbrăcăminte care poate menține energia termică sau blochează vasele de sânge în cazul în care se formează edem. Al doilea pas este de a răci zona afectată cu apă la o temperatură sub cea a corpului, dar nu rece, pentru a opri fenomenele de convecție a energiei. Astfel, procesul patologic este inhibat, iar această acțiune ajută, de asemenea, la reducerea durerii. Trebuie reamintit faptul că există o posibilitate de hipotermie după această acțiune, astfel încât după această operațiune pacienții trebuie să fie acoperiți cu pătură curată sau cu film anti-arsură care se găsește în kiturile de prim ajutor.

Formula Parkland presupune utilizarea soluției cristaline de lactat Ringer, constând din sodiu, potasiu, calciu, clor, precum și izomerii L și D de lactat, amestecați într-o soluție izotonică, administrate în conformitate cu formula cu 4 ml/kg/% din suprafața afectată. Jumătate din această cantitate este administrată în primele 8 ore și următoarea jumătate în celelalte 16 ore.

În plus față de tratamentul precoce al șocului, tratamentul leziunilor începe de la prima fază de contact cu asistența medicală. Acesta vizează stingerea procesului traumatic prin răcirea rănilor cu apă, curățarea zonei afectate de necroza care rezultă din traumă, prevenirea infectării rănilor și acoperirea acestora pentru regenerare.

Sulfadiazina de Argint este un produs sub formă de cremă, cel mai răspândit produs topic utilizat în prevenirea infecțiilor și tratamentul rănilor arse. Se compune dintr-un antibiotic din clasa sulfonamidelor, sulfadiazina, care împreună cu ionii de argint are efecte antimicrobiene care durează 24 de ore. Are cel mai mare efect asupra speciilor *Pseudomonas* și *Enterobacteriaceae*, dar nu se limitează la acestea. Deși ușor de utilizat, acest compus reduce vindecarea, iar penetrarea este limitată la stratul epidermal[20–23].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical al arsurilor este reprezentat de totalitatea gesturilor chirurgicale efectuate pentru a acoperi rănilor și pentru a promova regenerarea pielii. În acest grup se numără toaleta zilnică, debridarea țesuturilor necrotice, excizia și transplantul.

Debridarea în cazul arsurilor de gradul I nu este necesară, resturile rezultate se descuamează singure. În cazul arsurilor superficiale (SPT), debridarea flictenelor este suficientă. Pentru arsurile care afectează dermul intermediar și profund, sunt disponibile mai multe tehnici care includ debridarea tangențială cu un bisturiu Watson sau Goul, cu electrodermatom sau cu aparate hidrochirurgicale. În ceea ce privește grefarea, standardul de aur este utilizarea unei autogrefe recoltate dintr-o zonă cu piele sănătoasă, care ulterior trece printr-un proces de perforare ce crește suprafața sa de acoperire, precum și permite pătrunderea în interior a unguentelor și evacuarea sângelui și a resturilor.

Alte soluții de acoperire sunt reprezentate de allogrefele cadaverice sau xenogrefele din piele de porc sau pește. Deși allo- și xenogrefele au fost concepute cu scopul de a acționa ca acoperire permanent[, de cele mai multe ori acestea sunt de fapt pansamente temporare care contribuie la inițierea vindecării. Unul dintre motivele pentru care se întâmplă acest lucru este aderența slabă la patul plăgii.

OREOCHROMIS NILOTICUS (TILAPIA DE NIL)

Tilapia este un nume care cuprinde mai mult de 100 de specii de pești din familia Cyclidelor. Aceștia sunt pești de apă dulce al căror habitat este limitat la râuri puțin adânci, iazuri, lacuri. Din punct de vedere istoric, acestea au o importanță deosebită în Africa de Est unde, în ceea ce privește activitatea de pescuit, dovezile utilizării acestor pești ca hrană datează din Egiptul antic.

Conținutul de collagen al diferitelor componente constitutive ale pielii acestor specii a fost determinat prin diferite metode de extracție și purificare chimică. Tipul de collagen din majoritatea țesuturilor a fost collagenul de tip I, dar se pare că în piele, tipul III se găsește în cantități mai mari în specimene mai tinere. Utilizarea collagenului de la aceste specii pentru tratamentul bolilor umane este studiată intensiv, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru ca utilizarea lor să fie considerată fezabilă[24–28].

Conform unei revizuri extinse a literaturii, Alves et al. sunt singurii autori care au publicat studii privind utilizarea pielii decelularizate de pește Tilapia de Nil în tratamentul arsurilor umane[13–16]. Într-un studiu clinic de fază II care a comparat rezultatele de vindecare ale pacienților tratați cu pielea de pește Tilapia față de pansamentele cu sulfadiazină de argint, aceștia au înscris 32 de pacienți în grupul de testare. Studiul lor a arătat timpi de vindecare mai buni, utilizarea mai mică a analgezicelor și mai puține schimbări de pansamente [17].

Potențialul colagenului și al peptidelor derivate din pește în tratamentul arsurilor sau a rănilor chirurgicale a fost investigat prin studii in vitro. Acești cercetători s-au concentrat în principal pe utilizarea in vitro a unui amestec de substanțe chimice, și anume chitosan și peptide marine obținute prin polimerizarea cu curent cu frecvențe înalte a colagenului de tilapia.

PARTEA SPECIALĂ

1. SCOP

Scopul acestei lucrări științifice este de a aduce la lumină aspecte legate de utilizarea xenogrefelor din specia de pește *Oreochromis Niloticus* (Tilapia Nilului) utilizate în tratamentul chirurgical al arsurilor. Până de curând, acest tip de tratament nu a fost sub lupa lumii medicale, excepțând articole de presă, care adesea au lăudat rezultatele favorabile, fără a arăta posibilele deficiențe ale metodei. În orice caz, nu exista nicio bază medicală pentru inițierea unui astfel de tratament, cu excepția tratamentului experimental.

Această teză urmărește să studieze mai multe aspecte ale unui potențial tratament de reparare chirurgicală. Pentru a finaliza acest studiu experimental, a fost necesar să se atingă mai multe obiective, printre care se numără: determinarea viabilității țesutului recoltat, decontaminarea și sterilizarea grefelor, aplicarea și menținerea acestora în loc, determinarea timpului necesar pentru vindecare prin studii histologice ulterioare.

2. MATERIALE ȘI METODE

2.1. AVIZUL ETIC

Folosirea acestor animale a parcurs pașii necesari pentru aprobare din partea Comisia de Etică a Cercetării Științifice a UMF Victor Babeș Timișoara, cu respectarea normelor deontologice și principiilor de cercetare, respectiv avizul Nr. 61/30.08.2021 rev 2_19.09.2023. Studiul respectă prevederile Directivei 2010/63/EU a Parlamentului European (Official Journal of the EU, Anex IV, page L276/72) transpusă în legislația națională prin Legea nr. 43/2014, precum și ghidul ARRIVE v 2.0. De asemenea s-a solicitat și un aviz de proiect de la Direcția Sanitar Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor (Aviz Nr.012-31.07.2023) în temeiul prevederilor Ordonanței Guvernului nr.42.2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor aprobată cu modificări și completări prin Legea nr.215/2004 cu modificările și completările ulterioare și al normelor și măsurilor sanitare veterinare.

2.2. PREGĂTIREA ȘI EVALUAREA XENOGREFELOR

Recoltare și sterilizare

Următoarele proceduri au fost inspirate din experiența Alves et.al..[29] și adaptate condițiilor și logisticii locale.

Table 1 Sterilization steps[86]

Grup	Interventie	Timp
1	Îndepărtarea grăsimilor și a mușchilor și spălarea cu 0,9% NaCl (Stare Naturală)	N/A
2	2 x băi cu 2% Clorhexidină + Soluție: 50% Glicerol - 49% NaCl (0,9%) 1%PMF (soluție Penicilină+Metronidazol+Fluconazol)	2 x 30 minute 24 Ore la 4 ^o Celsius
3	Soluție: 75% Glicerol - 24% NaCl (0,9%) 1% PMF	3 Ore la 37 ^o Celsius
4	Soluție: 99% Glicerol - 1% PMF	3 Ore la 37 ^o Celsius

Determinarea conținutului de collagen

O cerință necesară pentru stabilirea următoarei rute a fost determinarea conținutului de collagen din eșantioane. Studiile anterioare efectuate de alți cercetători evidențiază date care susțin ipoteza că pielea peștilor este abundentă în collagen de tip I și III.

Procesul de evaluare a componentelor de collagen de tip I și III sub lumina polarizată a fost efectuat folosind analiza histochimică prin titrare a picratului roșu Sirius. Imaginile menționate mai sus au fost ulterior supuse unei metodologii automate de analiză a imaginii folosind programul Icy Bioimage Analysis [75].

2.3. STUDIUL EXPERIMENTAL

Acest studiu experimental a necesitat utilizarea unui model animal adecvat cu caracteristici similare cu cele ale omului, astfel încât rezultatele studiului să poată fi ușor transpuse ulterior la pacienții umani.

A. Selecția și bunăstarea subiecților

Subiecții studiului au fost șase porci de sex feminin Large White x Landrace în vârstă de 6 săptămâni, donați pentru acest experiment de către Smithfield Ferme. După sosirea lor în centrul experimental, porcii au fost adăpostiți în grup în spații acoperite, cu podea de beton, folosind fânul ca suport, beneficiind ad libitum de apă și nutriție pe bază de cereale timp de 10 zile pentru a reduce gradul de stres și a facilita cazarea în noua instituție. Am folosit Procedurile Standard de Operare de la Facultatea de Medicină Veterinară, Unitatea Experimentală din Timișoara [30,31].

B. Producerea arsurilor

Pentru procedura de ardere a fost utilizat un dispozitiv rotund cu un diametru de 2 cm din cupru, la care a fost atașat un mâner de aluminiu sudat, acoperit cu lemn pentru izolare termică. Temperatura țintă a fost de 110 grade Celsius. Această temperatură a fost obținută prin contactul plăcii de cupru cu un dispozitiv ecornator încălzit și monitorizarea sa a fost efectuată cu ajutorul unui termometru de contact.

Conform instrucțiunilor lui Andrews și Cuttle[88] au fost încercate 2 tipuri de răni, una care afectează dermul superficial și cealaltă care a afectat dermul profund, obținând arsuri de gradul IIA (SPT) și grad IIB(DPT). Pentru a îndeplini acest punct final ar fi nevoie de o expunere de 10 secunde și, 20 secunde, respectiv, la temperatura de 110 grade Celsius.

C. Separarea loturilor

Un total de 14 arsuri au fost efectuate cu dispozitivul menționat asupra fiecărui subiect, după cum urmează:

Table 2 Gruparea loturilor

2 arsuri de control a leziunii						
1x10s			1x20s			
Lot	7 zile		14 zile		21 zile	
Control	1x10s	1x20s	1x10s	1x20s	1x10s	1x20s
Experimental	1x10s	1x20s	1x10s	1x20s	1x10s	1x20s

Fiecare eșantion a fost supus la șapte măsurători de lungime pentru a evalua principalele puncte finale: adâncimea dermică (DD), adâncimea arsurii (BD) și distrugerea completă a colagenului (CDD). Lungimea adâncimii maxime a arsurii (LMD) și lungimea până la profunzimea maximă de la marginea laterală a proiecției epidermului (LTMD) au fost identificate ca puncte secundare de interes.

Eșantioanele săptămânale au fost colectate prin excizia țesutului într-un strat de grosime completă cu margini la aproximativ 5 mm de la marginile defectului. Exemplarul recoltat a fost fixat în formaldehidă 10% și două secțiuni centrale reprezentative au fost încorporate în parafină.

Un sistem de punctaj adaptat după cel descris de Guo et al a fost aplicat tuturor celor 72 de eșantioane de studiu pentru a evalua procesul de vindecare printr-o metodă calitativă.

Testele statistice utilizate au fost descriptive, student t Test, Welch's test, one-way Anova, repeated measures Anova, corelation, liniar and logistic regression, Cronbach's alfa și Principal component analysis.

3. REZULTATE

3.1. EVALUAREA XENOGREFELOR

Aplicarea testului student t Test pentru compararea evoluției colagenului de tip I între cele două specii a arătat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între ON și OM la punctul de plecare (natural, $p = 0,017$, $ON < OM$) și la stadiul final de sterilizare (99% glicerol, $P = 0,022$, $OM < ON$).

În cazul tipului ON, s-a constatat că în acest grup conținutul de colagen tip I a fost mai mare pe măsură ce concentrația soluției de sterilizare a crescut ($p < 0,001$). În cazul peștilor OM, s-au constatat diferențe semnificative între probele nesterilizate și cele tratate cu 99 % glicerol ($p < 0,001$), precum și între probele cu 50 % și 99 % glicerol.

Rezultatele testelor student t au arătat o diferență semnificativă în cantitatea medie de colagen de tip III între cele două specii din grupul Natur. Mai precis, OM a avut o concentrație care este cu 40% mai mare decât ON (natural, $p < 0,001$).

La fiecare etapă de sterilizare pentru ON s-a observat o diferență semnificativă în concentrațiile de colagen de tip III, cu excepția comparației dintre 50% glicerol și 75% glicerol ($p = 0,065$) și 75% față de 99% glicerol ($p = 0,427$). Concentrația de colagen a fost mai mare în probele mai sterilizate.

În ceea ce privește OM, studiul a constatat diferențe semnificative în concentrația de colagen de tip III între diferitele etape de sterilizare. În special, comparația dintre Natur și 99% glicerol a arătat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,005$), cu o concentrație mai mare de colagen de tip III în eșantionul mai sterilizat.

3.2. EVALUAREA POTENȚIALULUI DE VINDECARE

Adâncimea medie a pielii în grupul 10s a fost de $1800.50 \mu m$ ($SD = 195.04 \mu m$), în timp ce media în grupa 20s a fost de $1646.73 \mu m$ ($SD = 163.22 \mu m$) ($p < 0.01$). Am analizat în continuare valorile medii ale determinărilor brute ale adâncimii maxime de arsură cu același test Welch și am observat o diferență semnificativă între cele două perioade de expunere ($p < 0.01$). Nu s-a găsit nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în comparația adâncimii brute a denaturării complete a fibrelor de colagen între cele două grupuri ($p = 0.078$).

După ce am descoperit o diferență semnificativă în adâncimea dermului între cele două grupuri, am calculat două variabile suplimentare: (adâncime de arsură brută împărțită la

adâncimea dermului) înmulțită cu 100(BD/DD %), și (adâncimea completă de distrugere a colagenului împărțită la profunzimea dermului), înmulțită cu 100% (CDD/DD%). Analiza formulei BD/DD% a demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0.01$) în ceea ce privește implicarea arsurilor cutanate între grupul 10s (medie: 85.61%, 95% IC= 80.62 până la 90.61) și grupul 20s (medie: 123.71%, 95% IC= 114.91 până la 132.50).

Contribuția personală a autorului în această parte a studiului este legată de dezvoltarea unui model animal simplu, reproductibil și consecvent pentru studiile cu arsuri. O altă contribuție este aprecierea impactului leziunii prin calcularea procentului de denaturare totală de colagen în profunzimea totală a arsurilor la 1 zi după expunere.

Analiza Repeated measures Anova a grosimii dermale indiferent de timpul de expunere, unde factorul dintre subiecți a fost tipul de tratament și factorii din cadrul subiecților au fost valorile medii ale grosimii brute a dermului colectate la fiecare dintre cele trei săptămâni de prelevare a eșantionului, a arătat că există o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ansamblu ($F=4.38$, $p=0.048$). Efectele din cadrul subiecților au arătat că există o diferență semnificativă între valorile observate în cele trei puncte de timp ($F=88.22$, $p < 0.001$), și un efect semnificativ al interacțiunii dintre tipul de tratament și săptămâna de prelevare a probelor ($F = 3.3$, $p=0.046$).

One way analysis of variance a fost calculat pentru a evalua diferențele dintre fiecare grup de tratament la fiecare punct de timp separat, mai întâi cu ambele expuneri incluse, iar apoi separat. În acest fel am descoperit un model în care la prima și ultima săptămână de tratament, grosimea dermului tinde să fie semnificativ mai mare în grupul de tratament experimental.

Analiza Repeated measures Anova a valorilor brute a defectului epidermic, indiferent de timpul de expunere, unde factorul dintre subiecți a fost tipul de tratament și factorii din cadrul subiecților au fost valorile defectelor brute epidermice colectate la fiecare din cele trei săptămâni de prelevare a probelor plus măsurătorile colectată la 1 zi după inducerea arsurilor, a arătat că există o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ansamblu ($F=5.69$, $p=0.026$).

Aceleași măsuri Repeated Measures Anova a defectului epidermal (Ep_defect) luând în considerare timpul de expunere a arătat că, pentru grupul de 10 secunde, a existat o diferență semnificativă între grupurile de tratament din cele patru puncte de timp de măsurare ($F=5.72$, $p=0.038$), totuși, pentru grupul 20 de secunde de expunere nu a fost observată nicio diferență între tratamente ($F = 0.88$, $p=0.370$).

Grosimea epidermului a fost o altă variabilă luată în considerare în timpul acestui studiu. Acesta a fost măsurat doar în ultima etapă a prelevării de probe, oferindu-ne doar 24 de probe de analizat. Analiza arată că grosimea medie a dermului după trei săptămâni de tratament este

semnificativ mai mare în grupul experimental comparativ cu grupul de control. Acest rezultat a fost observat chiar și în grupul de expunere de 10 secunde.

În continuare, am folosit o abordare semi-cantitativă pentru a determina dacă există o diferență între cele două tratamente propuse. Am evaluat, doi parametri principali de vindecare; scorul total al dermului și cea al epidermului. În a treia săptămână am observat un efect semnificativ al tipului de tratament asupra rezultatului scorului total $F=8.732$, $p=0.007$. Când am împărțit datele în funcție de timpul de expunere, tipul de tratament a avut un efect semnificativ în a treia săptămână de eșantionare $F=6.77$, $p=0.026$ în grupul 10s. Repeated measures Anova al scorurilor totale ale componentei dermice de vindecare a arătat că din nou există o diferență semnificativă între cele 3 săptămâni cu o valoare pentru $F(1.94, 42.80)=78.66$ $p<0.001$, dar interacțiunea generală cu tipul de tratament a fost considerată nesemnificativ $p=0.629$. Simple main effects test arată pentru săptămâna 3 că scorul epidermal pentru tratamentul experimental a avut scoruri mai mari în comparație cu grupul de control $F=21.24$, $p<0.001$.

Au fost efectuate analize suplimentare de corelație între măsurătorile dermice, fie parametrice sau calitative și, rezultatele au arătat că există o corelare importantă și semnificativă între grosimea dermică brută pe parcursul celor trei săptămâni cu criteriile dermatice care au cuprins scorul dermic total. Unidimensional reliability analysis efectuată pe variabilele de punctaj a arătat un Cronbach $\alpha=0.533$ cu variabila adipocite calculată ca un element de scară inversă, așa cum a fost luat inițial în considerare. Analiza Frequentist individual item reliability a arătat că excluderea factorului "adipocite" ar crește Cronbach alfa la 0,814.

4. DISCUȚII

În afară faptului că toate probele din grupul experimental, la 3 săptămâni de tratament au prezentat acoperire epidermală completă, în comparație cu 8 din 12 probe în grupul de control, grupul Tilapia a exprimat scoruri epidermale generale mai mari, cu o mediană de 8 comparativ cu mediana de 6 pentru control.

Limitările studiului nostru sunt legate de dimensiunea relativ mică a eșantionului, faptul că doar un anatomopatolog a examinat probele histologice și faptul că probele au beneficiat doar de colorație H-E. În plus, nu au fost utilizate măsurători imunohistochimice, ceea ce ar fi permis o evaluare suplimentară aprofundată.

Alte opțiuni ar fi fost utilizarea colorațiilor Ac.anti-keratină 14 sau anti-PCNA pentru a urmări migrarea epidermală, Mason trichrom sau anticorpi anti-collagen pentru vizualizarea depunerii de collagen, anti-FGF pentru a monitoriza activitatea și migrarea fibroblastelor.[126].

CONCLUZII

În ceea ce privește procesul de obținere a xenogrefelor, acest studiu poate concluziona că producția, sterilizarea, ambalarea și depozitarea pe termen lung a grefelor din piele de Tilapia este fezabilă, nu necesită procese sofisticate și este ușor de reprodus pentru eforturile științifice.

Studiul a arătat că în timpul tratamentului, grosimea dermică pare să urmeze o evoluție sinusoidală în timpul celor 3 săptămâni, cu un vârf în a doua urmată de o scădere în a treia. Pe de altă parte, în grupul experimental, grosimea dermului pare să mențină o grosime stabilă, fără modificări semnificative între a doua și a treia săptămână. Autorul nu poate prezice dacă acest aspect are un impact semnificativ asupra procesului de vindecare.

În toate tabelele One-way Anova care au încercat să compare cele două grupuri de tratament, rezultatele au constatat că există o diferență semnificativă între tratamente, în principal în grupul de expunere de 10 secunde, sugerând că fezabilitatea tratamentului poate fi mai mare pentru o arsură mai superficială. Mai departe, analiza scorurilor totale de vindecare a fost semnificativ mai mare în grupul experimental.

În concluzie, această teză de doctorat a arătat că utilizarea xenografelor din piele de Tilapia de Nil, poate fi o alternativă viabilă la tratamentul standard al arsurilor de grad intermediar. Rezultatele acestui studiu experimental sunt fără echivoc, metodele bine concepute și efectuate și, conform evaluării autorilor, sunt unice. În plus, trebuie efectuate și revizuite studii mai ample pentru a avea o mai bună înțelegere a implicațiilor acestui tratament.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE *IN EXTENSO*

Bogdan Ciornei, Adrian Vaduva, Ioan Hutu, Bianca Cornelia Lungu, Daniel George Bratu, Diana Popescu, Vlad-Laurentiu David, Florin-George Horhat, Eugen Sorin Boia- Experimenting with pig-based skin model for burns. Testing of mean literature findings; *Chirurgia*, vol 119, Issue 4, 10 pages, 2024. DOI: 10.21614/chirurgia.3008 I.F: 0,8

Bogdan Ciornei, Vlad Laurentiu David, Diana Popescu, Eugen Sorin Boia, "Pain Management in Pediatric Burns: A Review of the Science behind It", *Global Health, Epidemiology and Genomics*, vol. 2023, Article ID 9950870, 10 pages, 2023. DOI:10.1155/2023/9950870 I.F: 1,9

Bogdan Ciornei; Adrian Vaduva; Vlad Laurentiu David; Diana Popescu; Dan Dumitru Vulcanescu; Ovidiu Adam; Cecilia Roberta Avram; Alina Cornelia Pacurari; Eugen Sorin Boia - Comparison of Type I and Type III Collagen Concentration between *Oreochromis mossambicus* and *Oreochromis niloticus* in Relation to Skin Scaffolding *Medicina* 2023, 59(6), 1002; DOI: 10.3390/medicina59061002 I.F: 2,6

Ciornei B, David VL, Boia ES. Future prospects in the treatment of pediatric burns. A review of the Nile tilapia derived biological options for treating superficial partial thickness burns. *Jurnalul Pediatrului*. 2019 July-December, XXII, (87-88):P14-17 ISSN: 2065-4855 <http://www.jurnalulpediatrului.ro/archive/87-88/87-88-03.pdf>