

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF DENTAL MEDICINE
1ST DEPARTMENT**

Discipline - Management and Communication in Dental Medicine

PITIC (COȚ) T. DANA-EMANUELA



PhD THESIS

**INNOVATIVE NANOFORMULATIONS BASED ON
ACTIVE NATURAL COMPOUNDS IN ORAL
DISEASES**

Scientific Coordinator
PROF. RAMONA-AMINA POPOVICI, DMD, PhD.

Timișoara
2026

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	II
SUMMARY OF THE PhD THESIS	1
1. INTRODUCTION	1
2. CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	2
3. AIM AND OBJECTIVES	4
4. PERSONAL CONTRIBUTIONS	5
4.1. Evaluation of the Antioxidant and In Vitro Biological Activities of Two Phytochemically Characterized Extracts from <i>Curcuma longa</i> Used for Oral Administration	5
4.2. New Insights into the Antimicrobial and Wound-Healing Properties of Turmeric-Powder-Derived <i>Curcuma longa</i> Extracts for Oral-Health- Oriented Applications	7
4.3. Biosynthesis of Silver Nanoparticles from Turmeric Powder-Derived <i>Curcuma longa</i> Extracts	8
4.4. From Lab to Chairside: Dentists' Perception of Natural Nanomaterials and Smart Delivery Systems in Regenerative Dentistry	10
5. GENERAL CONCLUSIONS	12

SUMMARY OF THE PhD THESIS

1. INTRODUCTION

Oral diseases remain an important health problem in daily dental practice. Dental caries, gingivitis, periodontitis, oral fungal infections, oral mucosal inflammation, and complications related to dental treatments are common conditions. These diseases may affect mastication, speech, esthetics, oral comfort, and the quality of life of the patient. In many cases, oral diseases are related to oral biofilms, inflammation, oxidative stress, and changes in the balance between oral microorganisms and host tissues. Oral biofilms are difficult to control because microorganisms are protected inside a matrix. This matrix can reduce the penetration of antimicrobial agents and can make treatment less effective.

Conventional dental treatments are still very important. Antiseptics, antibiotics, anti-inflammatory agents, fluorides, and classical restorative materials are used every day in dental medicine. However, these treatments also have some limits. Some agents have a short contact time in the oral cavity because saliva, swallowing, chewing, pH changes, and enzymes can remove or dilute them. Also, conventional restorative materials may replace lost dental tissue, but they do not always prevent bacterial adhesion, secondary caries, or long-term marginal degradation. For these reasons, current dental research is moving toward bioactive, biocompatible, and long-acting systems. These systems should not only repair or replace dental tissues, but also interact with the oral environment. They should help reduce biofilm formation, support tissue repair, decrease inflammation, and improve local delivery of active compounds.

Natural active compounds are important in this context. *Curcuma longa*, also known as turmeric, and its main active compound, curcumin, have antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, and wound-healing properties. These effects make turmeric-derived compounds interesting for oral health. At the same time, curcumin has important limitations. Native curcumin has poor water solubility, low stability, rapid metabolism, and low bioavailability. Because of this, its direct clinical use is limited.

Nanoformulations may help overcome these problems. They can improve solubility, stability, tissue contact, local retention, biofilm penetration, and controlled release. Therefore, the present doctoral thesis focused on active natural compounds and nanoformulation-based systems with possible use in oral diseases.

The topic of this thesis is connected with several important directions in modern dentistry: oral biofilm control, regenerative dentistry, natural compounds, nanomaterials, green synthesis, local delivery systems, and clinical acceptance of new dental materials.

2. CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The theoretical part of the thesis presented the scientific background of the research. It was organized around three main topics: oral diseases and oral biofilms, antibacterial and bioregenerative nanomaterials, and natural active compound-based nanoformulations for oral health.

Oral diseases are frequent and complex. They do not appear because of only one factor. Their development is influenced by microorganisms, diet, oral hygiene, saliva, smoking, host immune response, and other local or general factors. Dental caries is strongly related to dental biofilm, fermentable carbohydrates, acid production, and loss of minerals from enamel and dentin. Periodontal diseases are connected with microbial biofilm and with the inflammatory response of the host. Oral fungal infections, especially those involving *Candida albicans*, may appear when local or systemic conditions favor fungal growth.

Oral biofilm has a central role in these diseases. It is a structured microbial community that can develop on teeth, gingiva, oral mucosa, restorations, prosthetic surfaces, and implants. When the balance between the oral microbiota and the host is disturbed, dysbiosis may appear. Dysbiotic biofilms can support dental caries, gingivitis, periodontitis, and oral fungal infections. The biofilm matrix protects microorganisms and reduces the action of antimicrobial agents. This explains why mature biofilms are more difficult to treat than free microbial cells. It also explains why short-term antimicrobial treatment may not be enough in chronic oral diseases.

In restorative dentistry, biofilm is also important because it can form at the tooth-restoration interface. This may lead to secondary caries and restoration failure. For this reason, modern dental materials should not only have good mechanical and esthetic properties. They should also reduce bacterial adhesion, support mineral repair, and protect the interface between the tooth and the restoration.

Nanotechnology offers new possibilities in dental materials. At the nanoscale, particles have a large active surface and can interact better with bacteria, biofilms, dental tissues, and oral fluids. Antibacterial nanomaterials, such as silver nanoparticles, zinc oxide nanoparticles, copper nanoparticles, titanium dioxide nanoparticles, chitosan, and graphene oxide, may reduce bacterial adhesion and biofilm activity. Their mechanisms may include ion release, reactive oxygen species formation, membrane damage, contact-killing effects, or anti-adhesive surfaces.

Bioregenerative and remineralizing nanomaterials are also important. Nanohydroxyapatite, bioactive glass, amorphous calcium phosphate, nano-amorphous calcium phosphate, and calcium silicate-based materials can release useful ions, such as calcium, phosphate, or silicon ions. These ions may support mineral deposition, enamel and dentin remineralization, dentin-pulp protection, and repair of early mineral loss.

Dual-function restorative nanomaterials try to combine antibacterial and bioregenerative effects in the same system. This concept is useful because many oral problems involve both microbial activity and mineral or tissue damage. A good dual-function material should reduce biofilm and, at the same time, support repair. However, these materials must be carefully designed to maintain safety, mechanical strength, esthetics, and long-term stability.

The theoretical part also discussed curcumin-based nanoformulations. Curcumin has many useful biological effects, but native curcumin is difficult to use because of poor solubility, instability, rapid metabolism, and low bioavailability. In the oral cavity, these limitations are increased by saliva, pH changes, enzymes, and short contact time. Several nanoformulation systems may be used to improve curcumin delivery. These include polymeric nanoparticles, nanomicelles, nanoemulsions, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, hydrogels, nanogels, mucoadhesive films, and

metallic or hybrid systems. These systems can improve curcumin stability, local retention, controlled release, and biofilm penetration.

Curcumin-based nanoformulations may act through several mechanisms. They may reduce inflammation, decrease oxidative stress, inhibit microbial adhesion and biofilm formation, and support tissue repair. These effects are important for oral diseases where infection, inflammation, and tissue damage are present at the same time. However, the translation of these systems into clinical practice still requires more safety studies, standardized methods, long-term data, and clinical trials.

3. AIM AND OBJECTIVES

The general aim of this doctoral thesis was to evaluate the potential of innovative nanoformulation-based and natural-compound-based approaches for oral diseases, with special attention to *Curcuma longa*-derived preparations, curcumin-related biological effects, AgNPs systems, and the possible use of natural nanomaterials in dental medicine.

The thesis aimed to study whether turmeric-derived extracts and nanoformulation-related systems may offer useful effects for oral health. These effects included antioxidant activity, antimicrobial activity, compatibility with oral-related cells, and support for wound-healing-related processes. At the same time, the thesis aimed to connect the experimental results with the larger context of modern dentistry, where dentist acceptance, clinical evidence, and practical use are important.

The specific objectives were:

- To analyze the current scientific data about antibacterial and bioregenerative nanomaterials used in oral health;
- To analyze the current scientific data about curcumin-based nanoformulations and their possible use in oral diseases;
- To prepare and compare *Curcuma longa*-derived extracts obtained using ethanol and water;
- To evaluate the antioxidant capacity and phytochemical profile of these extracts;
- To test the in vitro biological activity of the extracts on oral-relevant cell lines;

- To compare turmeric-powder-derived aqueous and ethanolic extracts in terms of extraction yield, nutraceutical profile, antimicrobial activity, epithelial compatibility, and wound-healing-related behavior;
- To evaluate the antimicrobial activity of turmeric-powder-derived extracts against *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, and *Candida albicans*;
- To obtain silver nanoparticles using turmeric-powder-derived extracts as natural reducing and stabilizing matrices;
- To characterize the obtained silver nanoparticles using physicochemical methods;
- To perform a preliminary in vitro evaluation of silver nanoparticle systems on HaCaT keratinocytes;
- To assess Romanian dentists' knowledge, attitudes, and perceived barriers regarding natural nanomaterials and smart delivery systems in regenerative dentistry;
- To integrate the theoretical and experimental results into a coherent view about the possible role of natural active compounds and nanoformulation-based systems in oral healthcare.

4. PERSONAL CONTRIBUTIONS

The special part of the thesis included four research chapters. These chapters followed a logical order, from basic evaluation of *Curcuma longa* extracts, to antimicrobial and wound-healing testing, then to AgNPs biosynthesis, and finally to the perception of dentists regarding the clinical use of these technologies.

4.1. EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT AND IN VITRO BIOLOGICAL ACTIVITIES OF TWO PHYTOCHEMICALLY CHARACTERIZED EXTRACTS FROM *CURCUMA LONGA* USED FOR ORAL ADMINISTRATION

The first experimental study focused on the preparation and biological evaluation of two *Curcuma longa*-based extracts. One extract was prepared using ethanol, and the other was prepared using distilled water. The reason

for comparing these two solvents was that the extraction solvent can strongly influence the chemical composition and biological activity of plant-derived preparations.

The aim of this study was to prepare two curcumin-based extracts, to characterize their phytochemical profile, to evaluate their antioxidant capacity, and to perform a preliminary in vitro biological screening. The tested cell lines were human gingival fibroblasts, primary gingival keratinocytes, and tongue squamous cell carcinoma cells.

The antioxidant capacity was evaluated using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl assay, known as the DPPH assay. The phytochemical profile was investigated using liquid chromatography coupled with mass spectrometry, known as LC-MS. Cell viability and cytotoxicity assays were used to evaluate the biological behavior of the extracts. Both extracts showed antioxidant activity. The ethanolic extract had slightly stronger antioxidant activity than the aqueous extract. This result was expected because ethanol can extract less polar compounds, including curcumin-related compounds, more efficiently than water.

The phytochemical analysis showed the presence of important compounds related to *Curcuma longa*, including curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, and other related compounds. These results confirmed that the prepared extracts contained biologically relevant constituents.

The in vitro results showed that both extracts maintained good viability in healthy oral-related cells. Human gingival fibroblasts and primary gingival keratinocytes showed high viability after exposure to the tested concentrations. This suggested a favorable preliminary compatibility profile for both extracts under the tested conditions.

In tongue squamous cell carcinoma cells, the extracts produced a stronger decrease in cell viability. This effect was dose-dependent and was more visible for the ethanolic extract. These results suggested that *Curcuma longa*-based extracts may have different effects on healthy cells and tumoral cells, but this observation requires more detailed future studies.

Overall, the first study showed that both ethanolic and aqueous *Curcuma longa* extracts had antioxidant potential and were acceptable in vitro compatibility with healthy oral-related cells. The ethanolic extract appeared

more chemically active, while the aqueous extract showed a slightly milder biological profile. This study represented the first step in the experimental evaluation of turmeric-derived preparations for oral health.

4.2. NEW INSIGHTS INTO THE ANTIMICROBIAL AND WOUND-HEALING PROPERTIES OF TURMERIC-POWDER-DERIVED *CURCUMA LONGA* EXTRACTS FOR ORAL-HEALTH-ORIENTED APPLICATIONS

The second experimental study continued the research on turmeric-derived preparations. In this study, commercially available turmeric powder derived from *Curcuma longa* was used to prepare two extracts: CUR-H₂O, obtained with distilled water, and CUR-EtOH, obtained with 96% ethanol.

The aim of this study was to compare the two extracts in terms of extraction yield, antioxidant potential, total phenolic content, targeted polyphenolic profile, antimicrobial activity, epithelial compatibility, and wound-healing-related behavior.

The results showed that the extraction solvent had a clear influence on both the chemical and biological profiles of the extracts. CUR-EtOH showed a higher extraction yield than CUR-H₂O. It also showed stronger antioxidant activity and higher total phenolic content. The targeted ultra-high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry, known as UHPLC-MS, confirmed that ethanol was more efficient in extracting some low-molecular-weight phenolic compounds.

From the antimicrobial point of view, the effect was both solvent-dependent and strain-dependent. CUR-EtOH was more active against the tested oral streptococci, especially *Streptococcus mutans*. This is important because *S. mutans* is strongly associated with cariogenic biofilms and dental caries. CUR-EtOH also showed activity against *Streptococcus oralis*, but this strain was less susceptible. In contrast, CUR-H₂O showed a slightly better antifungal effect against *Candida albicans*. This result suggests that the antimicrobial behavior of turmeric-derived extracts is not always directly related to antioxidant activity or total phenolic content. Different microorganisms may respond differently to hydrophilic or less polar extract components.

The biological testing was performed on HaCaT keratinocytes. The mitochondrial activity was evaluated using the MTT assay, while membrane damage was evaluated using the lactate dehydrogenase assay, known as the LDH assay. CUR-H₂O showed better epithelial compatibility, maintaining cell activity close to or above the untreated control and producing no relevant LDH release. CUR-EtOH produced a concentration- and time-dependent reduction of mitochondrial activity and increased LDH release, showing a narrower safety profile.

The wound-healing assay was performed at 10 µg/mL, based on the previous viability and cytotoxicity screening. At this low concentration, both extracts supported wound-gap closure. CUR-EtOH showed the fastest wound closure, while CUR-H₂O also improved closure compared with the untreated control. However, the result obtained with CUR-EtOH must be interpreted carefully, because this extract also showed stronger cytotoxicity at higher concentrations.

Overall, the second study showed that CUR-EtOH and CUR-H₂O may be useful for different purposes. CUR-EtOH may be more suitable for antimicrobial-oriented strategies, especially when stronger activity against oral streptococci is needed. CUR-H₂O may be more suitable when epithelial safety and repeated topical exposure are more important. These findings support the idea that solvent selection is an important step in the development of turmeric-based oral formulations.

4.3. BIOSYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES FROM TURMERIC POWDER-DERIVED *CURCUMA LONGA* EXTRACTS

The third experimental study extended the research from simple turmeric-derived extracts toward nanoformulation-based systems. This study focused on the green synthesis of silver nanoparticles using the previously obtained turmeric powder-derived extracts. Silver nanoparticles (AgNPs), are important in biomedical and dental research because they have broad antimicrobial activity. They may act through silver ion release, reactive oxygen species formation, damage to microbial membranes, interaction with proteins, and effects on deoxyribonucleic acid, known as DNA. However, their safe use

depends on particle size, concentration, surface chemistry, stabilizing agents, exposure time, and the type of cells exposed.

Green synthesis is an alternative method for obtaining AgNPs. It uses natural extracts as reducing and stabilizing agents. Plant extracts can help convert silver ions into metallic silver and can also stabilize the formed nanoparticles. *Curcuma longa* is useful in this direction because it contains curcuminoids, phenolic acids, flavonoids, terpenoids, volatile oils, and other compounds with antioxidant activity.

The aim of this study was to synthesize AgNPs using CUR-H₂O and CUR-EtOH extracts as natural reducing and stabilizing matrices. The obtained systems were named AgNPs@CUR-H₂O and AgNPs@CUR-EtOH. The nanoparticles were characterized using ultraviolet-visible spectroscopy, known as UV-Vis spectroscopy, scanning transmission electron microscopy, known as STEM, and energy-dispersive X-ray spectroscopy, known as EDX. The formation of AgNPs was first suggested by color changes during the reaction. UV-Vis spectroscopy confirmed the appearance of specific absorption bands associated with AgNP formation. STEM analysis showed the morphology and distribution of the nanoparticles, while EDX confirmed the presence of silver in the obtained samples.

The biological profile was evaluated using HaCaT keratinocytes. The tests included the MTT assay for mitochondrial activity, the LDH assay for membrane damage, and a wound-healing assay. These tests were used to obtain a first view of the cytocompatibility and wound-healing-related behavior of the synthesized AgNP systems. Both AgNPs@CUR-H₂O and AgNPs@CUR-EtOH reduced mitochondrial activity in HaCaT cells. However, this reduction was not associated with a strong LDH release. This suggests that the observed effect was not mainly caused by direct membrane rupture. Still, the reduction in metabolic activity shows that these systems must be optimized and tested carefully before any oral-health application.

In the wound-healing assay, AgNPs@CUR-H₂O showed a more favorable profile compared with AgNPs@CUR-EtOH. The aqueous extract-based nanoparticles allowed partial wound closure, while the ethanolic extract-based nanoparticles showed a less favorable effect. This may be related to differences in nanoparticle formation, extract composition, and cell response.

Overall, this study showed that turmeric-derived extracts can be used for the green synthesis of AgNPs. The aqueous extract appeared to be a more favorable matrix for this purpose, especially regarding preliminary cytocompatibility and wound-healing-related behavior. These results are preliminary, but they support the future optimization of AgNPs@CUR-H₂O systems for oral-health-oriented research.

4.4. FROM LAB TO CHAIRSIDE: DENTISTS' PERCEPTION OF NATURAL NANOMATERIALS AND SMART DELIVERY SYSTEMS IN REGENERATIVE DENTISTRY

The fourth study added a translational perspective to the thesis. Laboratory results are important, but a new material can reach clinical practice only if dentists understand it, trust it, and are willing to use it. For this reason, the study evaluated Romanian dentists' knowledge, attitudes, and perceived barriers regarding natural nanomaterials and smart delivery systems in regenerative dentistry.

The study was designed as a cross-sectional survey based on an online questionnaire. It included 713 valid responses from dentists practicing in Romania. The questionnaire evaluated demographic and professional data, familiarity with nanodentistry, perception of nano-formulated natural compounds, perceived advantages and barriers, willingness to use these systems, and interest in clinical trials.

The results showed that familiarity with nanodentistry was moderate. Only 19.1% of respondents described themselves as very familiar with the concept, while many others were familiar or vaguely familiar. However, even if familiarity was not very high, the general attitude toward natural nanoformulations was positive. A large proportion of dentists believed that natural nano-formulations could have efficacy similar to synthetic agents if they are properly formulated. The main perceived advantages were improved biocompatibility, anti-inflammatory and antioxidant effects, and support for tissue regeneration. At the same time, the study identified important barriers to adoption. The most important were high cost, lack of long-term clinical evidence, absence of clear clinical protocols, and aesthetic concerns, especially staining. Staining is relevant because curcumin can cause yellow-

orange discoloration, while silver nanoparticles may cause grey-black staining in some applications.

The study also showed that many dentists valued pH-responsive smart materials. These systems may release active substances in response to changes in the oral environment, such as acidic pH in carious lesions or periodontal pockets. This suggests that dentists are interested in materials that can act in a more targeted and controlled way.

Another important result was the association between digital technology experience and willingness to adopt nano-formulations. Dentists who had experience with digital technologies, such as computer-aided design/computer-aided manufacturing, known as CAD/CAM, or intraoral scanning, were more open to using nano-formulations. The bivariate analysis showed an odds ratio of 2.05, and the adjusted analysis showed an odds ratio of 1.82. This means that digital adopters were more likely to be open to nano-formulations, even after adjustment for age, qualification, and specialization.

This result suggests that openness to one type of innovation may be connected with openness to other new technologies. Dentists who are already used to digital workflows may be more comfortable with learning and applying new materials. This group may be important for early clinical introduction of natural nanomaterials and smart delivery systems.

The study also showed a high stated interest in clinical trials. However, this must be interpreted carefully because stated willingness does not always become real participation. Still, the result suggests that many Romanian dentists may be open to collaboration in clinical research if the studies are well organized and clinically relevant.

Overall, this study showed that Romanian dentists have a generally positive attitude toward natural nanomaterials and smart delivery systems. However, their future adoption depends on stronger clinical evidence, clear protocols, acceptable cost, aesthetic stability, and professional education. This study completed the experimental part of the thesis by showing that clinical translation depends not only on material performance, but also on practitioner acceptance.

5. GENERAL CONCLUSIONS

The results of this doctoral thesis support the idea that active natural compounds and nanoformulation-based systems have real potential in oral health. *Curcuma longa*-derived extracts showed antioxidant, antimicrobial, cytocompatibility, and wound-healing-related properties. Their biological behavior depended strongly on the solvent used for extraction, the concentration, and the experimental model.

The ethanolic extract generally showed stronger antioxidant and antibacterial effects, especially against *Streptococcus mutans*. However, it also showed stronger cytotoxicity in epithelial cells at higher concentrations. The aqueous extract had lower chemical activity in some tests, but it showed better epithelial compatibility and a slightly better antifungal effect against *Candida albicans*.

The green synthesis study showed that turmeric-derived extracts may be used for obtaining AgNPs. Among the tested systems, AgNPs@CUR-H₂O showed a more favorable preliminary profile than AgNPs@CUR-EtOH. This suggests that aqueous turmeric-derived extracts may be useful as matrices for future development of safer AgNP systems.

The survey study showed that dentists are generally open to natural nanomaterials and smart delivery systems, but they need clear evidence before using them widely. The most important barriers are cost, lack of long-term clinical evidence, absence of protocols, and aesthetic concerns.

The main contribution of this thesis is the creation of a complete research path, from theoretical analysis to experimental testing and clinical perception. The thesis connected natural compounds, oral biofilms, antimicrobial activity, epithelial compatibility, wound healing, green synthesis of nanoparticles, and dentists' acceptance.

In conclusion, natural active compounds and nanoformulation-based systems should be considered promising adjunctive tools in oral healthcare. They are not complete replacements for conventional therapies at this stage. Their future use depends on careful formulation, safety testing, stability studies, more complex biofilm models, oral-cell-based studies, and well-designed clinical trials.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ
DEPARTAMENTUL I**

**Disciplina – Management și comunicare în medicina
dentară**

PITIC (COȚ) T. DANA-EMANUELA



TEZĂ DE DOCTORAT

**NANOFORMULE INOVATIVE PE BAZĂ DE
COMPUȘI NATURALI ACTIVI ÎN AFECȚIUNILE
ORALE**

Coordonator Științific
PROF. UNIV. DR. RAMONA-AMINA POPOVICI

Timișoara
2026

CUPRINS

CUPRINS	II
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT	1
1. INTRODUCERE.....	1
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	2
3. SCOP ȘI OBIECTIVE	4
4. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	5
4.1. Evaluarea activității antioxidante și biologice in vitro a două extracte caracterizate fitochimic din <i>Curcuma longa</i> utilizate pentru administrare orală.....	6
4.2. Noi perspective privind proprietățile antimicrobiene și de vindecare a plăgilor date de extractele de <i>Curcuma longa</i> derivate din pulbere de turmeric, pentru aplicații orientate spre sănătatea orală	7
4.3. Biosinteza nanoparticulelor de argint din extracte de <i>Curcuma longa</i> derivate din pulbere de turmeric	9
4.4. De la laborator la cabinet: percepția medicilor dentiști asupra nanomaterialelor naturale și a sistemelor inteligente de livrare în medicina dentară regenerativă	11
5. CONCLUZII GENERALE.....	13

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

1. INTRODUCERE

Afecțiunile orale rămân o problemă importantă în practica stomatologică de zi cu zi. Cariile dentare, gingivita, parodontita, infecțiile fungice orale, inflamațiile mucoasei orale și complicațiile legate de tratamentele dentare sunt afecțiuni frecvente. Acestea pot influența masticția, vorbirea, estetica, confortul oral și calitatea vieții pacientului.

În multe cazuri, bolile orale sunt legate de biofilmele orale, inflamație, stres oxidativ și modificări ale echilibrului dintre microorganismele orale și țesuturile gazdei. Biofilmele orale sunt greu de controlat deoarece microorganismele sunt protejate într-o matrice. Această matrice poate reduce pătrunderea agenților antimicrobieni și poate face tratamentul mai puțin eficient.

Tratamentele stomatologice convenționale sunt încă foarte importante. Antisepticele, antibioticele, antiinflamatoarele, fluorurile și materialele restaurative clasice sunt folosite zilnic în medicina dentară. Totuși, aceste tratamente au și anumite limite. Unele substanțe au un timp scurt de contact în cavitatea orală, deoarece saliva, înghițirea, masticția, modificările de pH și enzimele le pot îndepărta sau dilua. De asemenea, materialele restaurative convenționale pot înlocui țesutul dentar pierdut, dar nu previn întotdeauna adeziunea bacteriană, caria secundară sau degradarea marginală pe termen lung.

Din aceste motive, cercetarea stomatologică actuală se îndreaptă spre sisteme bioactive, biocompatibile și cu acțiune de durată. Aceste sisteme nu ar trebui doar să repare sau să înlocuiască țesuturile dentare, ci și să interacționeze cu mediul oral. Ele ar trebui să ajute la reducerea formării biofilmului, să susțină repararea țesuturilor, să scadă inflamația și să îmbunătățească livrarea locală a compușilor activi.

Compușii activi naturali sunt importanți în acest context. *Curcuma longa*, cunoscută și ca turmeric, și principalul său compus activ, curcumina, au proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, antimicrobiene, antifungice și de

susținere a vindecării plăgilor. Aceste efecte fac compușii derivați din turmeric interesanți pentru sănătatea orală. În același timp, curcumina are limite importante. Curcumina nativă are solubilitate redusă în apă, stabilitate scăzută, metabolizare rapidă și biodisponibilitate redusă. Din această cauză, utilizarea sa clinică directă este limitată.

Nanoformulările pot ajuta la depășirea acestor probleme. Ele pot îmbunătăți solubilitatea, stabilitatea, contactul cu țesuturile, retenția locală, pătrunderea în biofilm și eliberarea controlată. De aceea, prezenta teză de doctorat s-a concentrat pe compuși activi naturali și sisteme bazate pe nanoformulări, cu posibilă utilizare în bolile orale.

Tema acestei teze este legată de mai multe direcții importante din stomatologia modernă: controlul biofilmului oral, medicina dentară regenerativă, compușii naturali, nanomaterialele, sinteza verde, sistemele de livrare locală și acceptarea clinică a noilor materiale dentare.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Partea teoretică a tezei a prezentat baza științifică a cercetării. Aceasta a fost organizată în jurul a trei teme principale: bolile orale și biofilmele orale, nanomaterialele antibacteriene și bioregenerative și nanoformulările bazate pe compuși activi naturali pentru sănătatea orală.

Bolile orale sunt frecvente și complexe. Ele nu apar din cauza unui singur factor. Dezvoltarea lor este influențată de microorganisme, dietă, igienă orală, salivă, fumat, răspunsul imun al gazdei și alți factori locali sau generali. Caria dentară este strâns legată de biofilmul dentar, carbohidrații fermentabili, producția de acizi și pierderea mineralelor din smalț și dentină. Bolile parodontale sunt legate de biofilmul microbial și de răspunsul inflamator al gazdei. Infecțiile fungice orale, mai ales cele în care este implicată *Candida albicans*, pot apărea atunci când anumite condiții locale sau generale favorizează dezvoltarea fungilor.

Biofilmul oral are un rol central în aceste boli. Acesta este o comunitate microbială organizată, care se poate forma pe dinți, gingie, mucoasa orală, restaurări, suprafețe protetice și implanturi. Când echilibrul dintre microbiota orală și gazdă este perturbat, poate apărea disbioza. Biofilmele disbiotice pot

susține apariția cariilor dentare, gingivitei, parodontitei și infecțiilor fungice orale.

Matricea biofilmului protejează microorganismele și reduce acțiunea agenților antimicrobieni. Acest lucru explică de ce biofilmele mature sunt mai greu de tratat decât celulele microbiene libere. De asemenea, explică de ce un tratament antimicrobian de scurtă durată nu este întotdeauna suficient în bolile orale cronice.

În stomatologia restaurativă, biofilmul este important deoarece se poate forma la interfața dintre dinte și restaurare. Acest lucru poate duce la carie secundară și la eșecul restaurării. Din acest motiv, materialele dentare moderne nu ar trebui să aibă doar proprietăți mecanice și estetice bune. Ele ar trebui să reducă și adeziunea bacteriană, să susțină repararea minerală și să protejeze interfața dintre dinte și restaurare.

Nanotehnologia oferă noi posibilități în domeniul materialelor dentare. La scară nanometrică, particulele au o suprafață activă mare și pot interacționa mai bine cu bacteriile, biofilmele, țesuturile dentare și fluidele orale. Nanomaterialele antibacteriene, precum nanoparticulele de argint, nanoparticulele de oxid de zinc, nanoparticulele de cupru, nanoparticulele de dioxid de titan, chitosanul și oxidul de grafen, pot reduce adeziunea bacteriană și activitatea biofilmului. Mecanismele lor pot include eliberarea de ioni, formarea de specii reactive de oxigen, afectarea membranei microbiene, efecte de contact-killing sau suprafețe antiadezive.

Nanomaterialele bioregenerative și remineralizante sunt, de asemenea, importante. Nanohidroxiapatita, sticla bioactivă, fosfatul de calciu amorf, fosfatul de calciu nano-amorf și materialele pe bază de silicat de calciu pot elibera ioni utili, precum ionii de calciu, fosfat sau siliciu. Acești ioni pot susține depunerea minerală, remineralizarea smalțului și dentinei, protecția complexului dentino-pulpar și repararea pierderilor minerale incipiente.

Nanomaterialele restaurative cu funcție dublă încearcă să combine efectele antibacteriene și bioregenerative în același sistem. Acest concept este util deoarece multe probleme orale implică atât activitate microbiană, cât și afectare minerală sau tisulară. Un material cu funcție dublă ar trebui să reducă biofilmul și, în același timp, să susțină repararea. Totuși, aceste materiale trebuie proiectate cu atenție pentru a menține siguranța, rezistența mecanică, estetica și stabilitatea pe termen lung.

Partea teoretică a discutat și nanoformulările pe bază de curcumină. Curcumina are multe efecte biologice utile, dar curcumina nativă este dificil de utilizat din cauza solubilității reduse, instabilității, metabolizării rapide și biodisponibilității scăzute. În cavitatea orală, aceste limite sunt accentuate de salivă, modificări de pH, enzime și timp scurt de contact.

Mai multe sisteme de nanoformulare pot fi utilizate pentru a îmbunătăți livrarea curcuminei. Acestea includ nanoparticule polimerice, nanomicelii, nanoemulsii, nanoparticule lipidice solide, purtători lipidici nanostructurați, hidrogeluri, nanogeluri, filme mucoadezive și sisteme metalice sau hibride. Aceste sisteme pot îmbunătăți stabilitatea curcuminei, retenția locală, eliberarea controlată și pătrunderea în biofilm.

Nanoformulările pe bază de curcumină pot acționa prin mai multe mecanisme. Ele pot reduce inflamația, pot scădea stresul oxidativ, pot inhiba adeziunea microbiană și formarea biofilmului și pot susține repararea țesuturilor. Aceste efecte sunt importante în bolile orale în care infecția, inflamația și afectarea tisulară sunt prezente în același timp. Totuși, trecerea acestor sisteme în practica clinică necesită în continuare mai multe studii de siguranță, metode standardizate, date pe termen lung și studii clinice.

3. SCOP ȘI OBIECTIVE

Scopul general al acestei teze de doctorat a fost evaluarea potențialului unor abordări inovatoare bazate pe nanoformulări și compuși naturali pentru bolile orale, cu atenție specială asupra preparatelor derivate din *Curcuma longa*, efectelor biologice asociate curcuminei, sistemelor cu nanoparticule de argint și posibilei utilizări a nanomaterialelor naturale în medicina dentară.

Teza a urmărit să studieze dacă extractele derivate din turmeric și sistemele asociate nanoformulărilor pot avea efecte utile pentru sănătatea orală. Aceste efecte au inclus activitatea antioxidantă, activitatea antimicrobiană, compatibilitatea cu celule relevante pentru țesuturile orale și susținerea proceselor legate de vindecarea plăgilor. În același timp, teza a urmărit să conecteze rezultatele experimentale cu contextul mai larg al stomatologiei moderne, unde acceptarea de către medicii dentiști, dovezile clinice și aplicarea practică sunt foarte importante.

Obiectivele specifice au fost:

- analiza datelor științifice actuale privind nanomaterialele antibacteriene și bioregenerative utilizate în sănătatea orală;
- analiza datelor științifice actuale privind nanoformulările pe bază de curcumină și posibila lor utilizare în bolile orale;
- prepararea și compararea extractelor derivate din *Curcuma longa*, obținute cu etanol și apă;
- evaluarea capacității antioxidante și a profilului fitochimic al acestor extracte;
- testarea activității biologice in vitro a extractelor pe linii celulare relevante pentru țesuturile orale;
- compararea extractelor apoase și etanolice derivate din pulbere de turmeric în ceea ce privește randamentul de extracție, profilul nutracutic, activitatea antimicrobiană, compatibilitatea epitelială și comportamentul legat de vindecarea plăgilor;
- evaluarea activității antimicrobiene a extractelor derivate din pulbere de turmeric împotriva *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* și *Candida albicans*;
- obținerea nanoparticulelor de argint folosind extracte derivate din pulbere de turmeric ca matrici naturale reducătoare și stabilizatoare;
- caracterizarea nanoparticulelor de argint obținute prin metode fizico-chimice;
- realizarea unei evaluări preliminare in vitro a sistemelor cu nanoparticule de argint pe keratinocite HaCaT;
- evaluarea cunoștințelor, atitudinilor și barierelor percepute de medicii dentiști din România privind nanomaterialele naturale și sistemele inteligente de livrare în medicina dentară regenerativă;
- integrarea rezultatelor teoretice și experimentale într-o perspectivă coerentă privind posibilul rol al compușilor activi naturali și al sistemelor bazate pe nanoformulări în sănătatea orală.

4. CONTRIBUȚII PERSONALE

Partea specială a tezei a inclus patru capitole de cercetare. Aceste capitole au urmat o ordine logică, de la evaluarea de bază a extractelor de

Curcuma longa, la testarea antimicrobiană și a efectului asupra vindecării plăgilor, apoi la biosinteza nanoparticulelor de argint și, în final, la percepția medicilor dentiști privind utilizarea clinică a acestor tehnologii.

4.1. EVALUAREA ACTIVITĂȚII ANTIOXIDANTE ȘI BIOLOGICE IN VITRO A DOUĂ EXTRACTE CARACTERIZATE FITOCHIMIC DIN *CURCUMA LONGA* UTILIZATE PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ

Primul studiu experimental s-a concentrat pe prepararea și evaluarea biologică a două extracte pe bază de *Curcuma longa*. Un extract a fost preparat folosind etanol, iar celălalt a fost preparat folosind apă distilată. Motivul comparării acestor doi solvenți a fost faptul că solventul de extracție poate influența puternic compoziția chimică și activitatea biologică a preparatelor derivate din plante.

Scopul acestui studiu a fost prepararea a două extracte pe bază de curcumină, caracterizarea profilului lor fitochimic, evaluarea capacității antioxidante și realizarea unui screening biologic preliminar in vitro. Liniile celulare testate au fost fibroblaste gingivale umane, keratinocite gingivale primare și celule de carcinom scuamos lingual.

Capacitatea antioxidantă a fost evaluată folosind testul 2,2-difenil-1-picrilhidrazil, cunoscut ca testul DPPH. Profilul fitochimic a fost investigat prin cromatografie lichidă cuplată cu spectrometrie de masă, cunoscută ca LC-MS. Testele de viabilitate celulară și citotoxicitate au fost utilizate pentru evaluarea comportamentului biologic al extractelor.

Ambele extracte au prezentat activitate antioxidantă. Extractul etanolic a avut o activitate antioxidantă ușor mai puternică decât extractul apos. Acest rezultat era de așteptat, deoarece etanolul poate extrage mai eficient compuși mai puțin polari, inclusiv compuși asociați curcuminei, comparativ cu apa.

Analiza fitochimică a arătat prezența unor compuși importanți asociați cu *Curcuma longa*, inclusiv curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina și alți compuși înrudiți. Aceste rezultate au confirmat că extractele preparate conțineau constituenți cu relevanță biologică.

Rezultatele in vitro au arătat că ambele extracte au menținut o viabilitate bună în celulele sănătoase relevante pentru cavitatea orală. Fibroblastele gingivale umane și keratinocitele gingivale primare au prezentat o

viabilitate ridicată după expunerea la concentrațiile testate. Acest lucru a sugerat un profil preliminar favorabil de compatibilitate pentru ambele extracte, în condițiile testate.

În celulele de carcinom scuamos lingual, extractele au produs o scădere mai puternică a viabilității celulare. Acest efect a fost dependent de doză și a fost mai evident pentru extractul etanolic. Aceste rezultate sugerează că extractele pe bază de *Curcuma longa* pot avea efecte diferite asupra celulelor sănătoase și asupra celulelor tumorale, dar această observație necesită studii viitoare mai detaliate.

În ansamblu, primul studiu a arătat că atât extractul etanolic, cât și extractul apos de *Curcuma longa* au avut potențial antioxidant și compatibilitate in vitro acceptabilă cu celulele sănătoase relevante pentru cavitatea orală. Extractul etanolic a părut mai activ chimic, în timp ce extractul apos a avut un profil biologic ușor mai blând. Acest studiu a reprezentat primul pas în evaluarea experimentală a preparatelor derivate din turmeric pentru sănătatea orală.

4.2. NOI PERSPECTIVE PRIVIND PROPRIETĂȚILE ANTIMICROBIENE ȘI DE VINDECARE A PLĂGILOR DATE DE EXTRACTELE DE *CURCUMA LONGA* DERIVATE DIN PULBERE DE TURMERIC, PENTRU APLICAȚII ORIENTATE SPRE SĂNĂTATEA ORALĂ

Al doilea studiu experimental a continuat cercetarea asupra preparatelor derivate din turmeric. În acest studiu, a fost utilizată pulbere de turmeric disponibilă comercial, derivată din *Curcuma longa*, pentru prepararea a două extracte: CUR-H₂O, obținut cu apă distilată, și CUR-EtOH, obținut cu etanol 96%.

Scopul acestui studiu a fost compararea celor două extracte în ceea ce privește randamentul de extracție, potențialul antioxidant, conținutul total de compuși fenolici, profilul polifenolic țintit, activitatea antimicrobiană, compatibilitatea epitelială și comportamentul legat de vindecarea plăgilor.

Rezultatele au arătat că solventul de extracție a avut o influență clară asupra profilului chimic și biologic al extractelor. CUR-EtOH a prezentat un randament de extracție mai mare decât CUR-H₂O. De asemenea, a prezentat

activitate antioxidantă mai puternică și un conținut total de compuși fenolici mai ridicat. Cromatografia lichidă de ultra-înaltă performanță cuplată cu spectrometria de masă, cunoscută ca UHPLC-MS, a confirmat că etanolul a fost mai eficient în extragerea unor compuși fenolici cu masă moleculară mică.

Din punct de vedere antimicrobian, efectul a fost dependent atât de solvent, cât și de tulpina microbiană. CUR-EtOH a fost mai activ împotriva streptococilor orali testați, în special împotriva *Streptococcus mutans*. Acest lucru este important deoarece *S. mutans* este strâns asociat cu biofilmele cariogene și caria dentară. CUR-EtOH a prezentat activitate și împotriva *Streptococcus oralis*, dar această tulpină a fost mai puțin sensibilă.

În schimb, CUR-H₂O a prezentat un efect antifungic ușor mai bun împotriva *Candida albicans*. Acest rezultat sugerează că activitatea antimicrobiană a extractelor derivate din turmeric nu este întotdeauna direct legată de activitatea antioxidantă sau de conținutul total de compuși fenolici. Microorganisme diferite pot răspunde diferit la componentele hidrofile sau mai puțin polare ale extractelor.

Testarea biologică a fost realizată pe keratinocite HaCaT. Activitatea mitocondrială a fost evaluată prin testul MTT, iar afectarea membranei celulare a fost evaluată prin testul lactat dehidrogenazei, cunoscut ca testul LDH. CUR-H₂O a arătat o compatibilitate epitelială mai bună, menținând activitatea celulară aproape de controlul netratat sau peste acesta și fără a produce eliberare relevantă de LDH. CUR-EtOH a produs o reducere dependentă de concentrație și timp a activității mitocondriale și a crescut eliberarea de LDH, ceea ce indică un profil de siguranță mai îngust.

Testul de vindecare a plăgii a fost realizat la concentrația de 10 μg/mL, aleasă pe baza screeningului anterior de viabilitate și citotoxicitate. La această concentrație mică, ambele extracte au susținut închiderea spațiului plăgii. CUR-EtOH a arătat cea mai rapidă închidere a plăgii, în timp ce CUR-H₂O a îmbunătățit, de asemenea, închiderea față de controlul netratat. Totuși, rezultatul obținut cu CUR-EtOH trebuie interpretat cu atenție, deoarece acest extract a prezentat și citotoxicitate mai puternică la concentrații mai mari.

În ansamblu, al doilea studiu a arătat că CUR-EtOH și CUR-H₂O pot fi utile pentru scopuri diferite. CUR-EtOH poate fi mai potrivit pentru strategii orientate spre efect antimicrobian, mai ales atunci când este necesară o activitate mai puternică împotriva streptococilor orali. CUR-H₂O poate fi mai

potrivit atunci când siguranța epitelială și expunerea topică repetată sunt mai importante. Aceste rezultate susțin ideea că alegerea solventului este o etapă importantă în dezvoltarea formulărilor orale pe bază de turmeric.

4.3. BIOSINTEZA NANOPARTICULELOR DE ARGINT DIN EXTRACTE DE *CURCUMA LONGA* DERIVATE DIN PULBERE DE TURMERIC

Al treilea studiu experimental a extins cercetarea de la extracte simple derivate din turmeric spre sisteme bazate pe nanoformulări. Acest studiu s-a concentrat pe sinteza verde a AgNPs folosind extractele obținute anterior din pulbere de turmeric.

Nanoparticulele de argint, prescurtate AgNPs, sunt importante în cercetarea biomedicală și stomatologică deoarece au activitate antimicrobiană largă. Ele pot acționa prin eliberarea ionilor de argint, formarea speciilor reactive de oxigen, afectarea membranelor microbiene, interacțiunea cu proteinele și efecte asupra acidului dezoxiribonucleic, cunoscut ca ADN. Totuși, utilizarea lor sigură depinde de dimensiunea particulelor, concentrație, chimia suprafeței, agenții stabilizatori, timpul de expunere și tipul de celule expuse.

Sinteza verde este o metodă alternativă pentru obținerea AgNPs. Aceasta folosește extracte naturale ca agenți reducători și stabilizatori. Extractele vegetale pot ajuta la transformarea ionilor de argint în argint metalic și pot stabiliza nanoparticulele formate. *Curcuma longa* este utilă în această direcție deoarece conține curcuminoidi, acizi fenolici, flavonoide, terpenoide, uleiuri volatile și alți compuși cu activitate antioxidantă.

Scopul acestui studiu a fost sinteza AgNPs folosind extractele CUR-H₂O și CUR-EtOH ca matrici naturale reducătoare și stabilizatoare. Sistemele obținute au fost denumite AgNPs@CUR-H₂O și AgNPs@CUR-EtOH. Nanoparticulele au fost caracterizate prin spectroscopie ultraviolet-vizibilă, cunoscută ca spectroscopie UV-Vis, microscopie electronică de transmisie cu scanare, cunoscută ca STEM, și spectroscopie de raze X cu dispersie de energie, cunoscută ca EDX.

Formarea AgNPs a fost sugerată inițial de modificările de culoare apărute în timpul reacției. Spectroscopia UV-Vis a confirmat apariția unor benzi de absorbție specifice, asociate formării AgNPs. Analiza STEM a arătat morfologia și distribuția nanoparticulelor, iar analiza EDX a confirmat prezența argintului în probele obținute.

Profilul biologic a fost evaluat folosind keratinocite HaCaT. Testele au inclus testul MTT pentru activitatea mitocondrială, testul LDH pentru afectarea membranei celulare și testul de vindecare a plăgii. Aceste teste au fost folosite pentru a obține o primă imagine asupra citocompatibilității și comportamentului legat de vindecarea plăgilor al sistemelor AgNPs sintetizate.

Atât AgNPs@CUR-H₂O, cât și AgNPs@CUR-EtOH au redus activitatea mitocondrială în celulele HaCaT. Totuși, această reducere nu a fost asociată cu o eliberare puternică de LDH. Acest lucru sugerează că efectul observat nu a fost cauzat în principal de ruperea directă a membranei celulare. Totuși, reducerea activității metabolice arată că aceste sisteme trebuie optimizate și testate cu atenție înainte de orice aplicație orientată spre sănătatea orală.

În testul de vindecare a plăgii, AgNPs@CUR-H₂O a arătat un profil mai favorabil comparativ cu AgNPs@CUR-EtOH. Nanoparticulele obținute pe baza extractului apos au permis o închidere parțială a plăgii, în timp ce nanoparticulele obținute pe baza extractului etanolic au avut un efect mai puțin favorabil. Acest lucru poate fi legat de diferențe în formarea nanoparticulelor, compoziția extractului și răspunsul celular.

În ansamblu, acest studiu a arătat că extractele derivate din turmeric pot fi utilizate pentru sinteza verde a AgNPs. Extractul apos a părut o matrice mai favorabilă pentru acest scop, mai ales în ceea ce privește citocompatibilitatea preliminară și comportamentul legat de vindecarea plăgilor. Aceste rezultate sunt preliminare, dar susțin optimizarea viitoare a sistemelor AgNPs@CUR-H₂O pentru cercetări orientate spre sănătatea orală.

4.4. DE LA LABORATOR LA CABINET: PERCEPȚIA MEDICILOR DENTIȘTI ASUPRA NANOMATERIALELOR NATURALE ȘI A SISTEMELOR INTELIGENTE DE LIVRARE ÎN MEDICINA DENTARĂ REGENERATIVĂ

Al patrulea studiu a adăugat o perspectivă translațională tezei. Rezultatele de laborator sunt importante, dar un material nou poate ajunge în practica clinică doar dacă medicii dentiști îl înțeleg, au încredere în el și sunt dispuși să îl folosească. Din acest motiv, studiul a evaluat cunoștințele, atitudinile și barierele percepute de medicii dentiști din România privind nanomaterialele naturale și sistemele inteligente de livrare în medicina dentară regenerativă.

Studiul a fost conceput ca un studiu transversal, bazat pe un chestionar online. Acesta a inclus 713 răspunsuri valide de la medici dentiști care profesează în România. Chestionarul a evaluat date demografice și profesionale, familiaritatea cu nanostomatologia, percepția asupra compușilor naturali nanoformulați, avantajele și barierele percepute, disponibilitatea de a utiliza aceste sisteme și interesul pentru studii clinice.

Rezultatele au arătat că familiaritatea cu nanostomatologia a fost moderată. Doar 19,1% dintre respondenți s-au declarat foarte familiarizați cu acest concept, în timp ce mulți alții au fost familiarizați sau vag familiarizați. Totuși, chiar dacă familiaritatea nu a fost foarte ridicată, atitudinea generală față de nanoformulările naturale a fost pozitivă.

O proporție mare de medici dentiști a considerat că nanoformulările naturale ar putea avea o eficacitate asemănătoare cu a agenților sintetici, dacă sunt formulate corect. Principalele avantaje percepute au fost biocompatibilitatea îmbunătățită, efectele antiinflamatoare și antioxidante și susținerea regenerării tisulare.

În același timp, studiul a identificat bariere importante pentru adoptare. Cele mai importante au fost costul ridicat, lipsa dovezilor clinice pe termen lung, absența unor protocoale clinice clare și preocupările estetice, mai ales riscul de colorare. Colorarea este relevantă deoarece curcumina poate produce o colorație galben-portocalie, iar AgNPs pot produce colorări gri-negre în anumite aplicații.

Studiul a mai arătat că mulți medici dentiști apreciază materialele inteligente responsive la pH. Aceste sisteme pot elibera substanțe active ca răspuns la modificări ale mediului oral, cum ar fi pH-ul acid din leziunile carioase sau pungile parodontale. Acest lucru sugerează că medicii dentiști sunt interesați de materiale care pot acționa într-un mod mai ținut și mai controlat.

Un alt rezultat important a fost asocierea dintre experiența cu tehnologiile digitale și disponibilitatea de a adopta nanoformulări. Medicii dentiști care aveau experiență cu tehnologii digitale, precum proiectarea și fabricarea asistate de computer, cunoscute ca CAD/CAM, sau scanarea intraorală, au fost mai deschiși la utilizarea nanoformulărilor. Analiza bivariată a arătat un raport de șanse de 2,05, iar analiza ajustată a arătat un raport de șanse de 1,82. Acest lucru înseamnă că utilizatorii tehnologiilor digitale au fost mai predispuși să fie deschiși față de nanoformulări, chiar și după ajustarea pentru vârstă, calificare și specializare.

Acest rezultat sugerează că deschiderea față de un tip de inovație poate fi legată de deschiderea față de alte tehnologii noi. Medicii dentiști care sunt deja obișnuiți cu fluxurile digitale pot fi mai confortabili cu învățarea și aplicarea unor materiale noi. Acest grup poate fi important pentru introducerea clinică timpurie a nanomaterialelor naturale și a sistemelor inteligente de livrare.

Studiul a mai arătat un interes ridicat pentru participarea la studii clinice. Totuși, acest rezultat trebuie interpretat cu atenție, deoarece disponibilitatea declarată nu se transformă întotdeauna în participare reală. Chiar și așa, rezultatul sugerează că mulți medici dentiști din România ar putea fi deschiși la colaborări în cercetarea clinică, dacă studiile sunt bine organizate și relevante clinic.

În ansamblu, acest studiu a arătat că medicii dentiști din România au o atitudine general pozitivă față de nanomaterialele naturale și sistemele inteligente de livrare. Totuși, adoptarea lor viitoare depinde de dovezi clinice mai solide, protocoale clare, cost acceptabil, stabilitate estetică și educație profesională. Acest studiu a completat partea experimentală a tezei, arătând că translația clinică depinde nu doar de performanța materialului, ci și de acceptarea acestuia de către practicieni.

5. CONCLUZII GENERALE

Rezultatele acestei teze de doctorat susțin ideea că sistemele bazate pe compuși activi naturali și nanoformulări au potențial real în sănătatea orală. Extractele derivate din *Curcuma longa* au prezentat proprietăți antioxidante, antimicrobiene, de citocompatibilitate și de susținere a proceselor legate de vindecarea plăgilor. Comportamentul lor biologic a depins puternic de solventul utilizat pentru extracție, de concentrație și de modelul experimental.

Extractul etanolic a arătat, în general, efecte antioxidante și antibacteriene mai puternice, mai ales împotriva *Streptococcus mutans*. Totuși, acesta a prezentat și o citotoxicitate mai ridicată în celulele epiteliale la concentrații mari. Extractul apos a avut o activitate chimică mai scăzută în unele teste, dar a prezentat o compatibilitate epitelială mai bună și un efect antifungic ușor mai bun împotriva *Candida albicans*.

Studiul de sinteză verde a arătat că extractele derivate din turmeric pot fi utilizate pentru obținerea AgNPs. Dintre sistemele testate, AgNPs@CUR-H₂O a prezentat un profil preliminar mai favorabil decât AgNPs@CUR-EtOH. Acest lucru sugerează că extractele apoase derivate din turmeric pot fi utile ca matrici pentru dezvoltarea viitoare a unor sisteme de AgNPs mai sigure.

Studiul de percepție a arătat că medicii dentiști sunt, în general, deschiși față de nanomaterialele naturale și sistemele inteligente de livrare, dar au nevoie de dovezi clare înainte de a le utiliza pe scară largă. Cele mai importante bariere sunt costul, lipsa dovezilor clinice pe termen lung, absența protocoalelor și preocupările estetice.

Principală contribuție a acestei teze este crearea unui traseu complet de cercetare, de la analiza teoretică la testarea experimentală și percepția clinică. Teza a conectat compușii naturali, biofilmele orale, activitatea antimicrobiană, compatibilitatea epitelială, vindecarea plăgilor, sinteza verde a nanoparticulelor și acceptarea de către medicii dentiști.

În concluzie, compușii activi naturali și sistemele bazate pe nanoformulări trebuie considerați instrumente adjuvante promițătoare în sănătatea orală. În acest moment, ele nu reprezintă înlocuitori compleți ai terapiilor convenționale. Utilizarea lor viitoare depinde de formulare atentă, testare de siguranță, studii de stabilitate, modele de biofilm mai complexe, studii pe celule orale și studii clinice bine concepute.