

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU FLORIN CĂTĂLIN

Student-doctorand:

STANCIU ION-LUCIAN

2025

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**EVALUAREA PREDICTIVĂ A FACTORILOR DETERMINANȚI
AI NECROZELOR OSOASE ASEPTICE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU FLORIN CĂTĂLIN

Student-doctorand:

STANCIU ION-LUCIAN

2025

Cuprins

Introducere	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	6
Capitolul 1. Anatomia si fiziologia țesutului osos.....	6
1.1. Noțiuni de anatomie a scheletului osos	6
1.2. Noțiuni de fiziologie a osului.....	10
1.2.1. Celulele osului.....	10
1.2.2. Formarea și remodelarea osoasă	15
1.3. Vascularizația oaselor	17
Capitolul 2. Necrozele osoase aseptice	21
2.1 Definiție, diagnostic și tratament	21
2.2 Clasificare	21
2.3 Patogeneză.....	22
2.4 Diagnosticul.....	24
2.5 Tratamentul	24
Capitolul 3. Trombofiliile	26
3.1 Cascada coagulării	26
3.2 Trombofiliile – definiție.....	26
3.3 Trombofiliile – aspecte clinice	27
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	28
Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	28
Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării	29
Capitolul 6. Studiul I - Statusul procoagulant ca factor de risc în osteonecroza aseptică: studiu observațional analitic caz-control	31
6.1 Introducere	31
6.2 Material și metodă.....	31
6.3 Rezultate.....	34
6.4 Discuții.....	65
6.5 Concluzii.....	71
Capitolul 7. Studiul II - Analiza factorilor demografici, comportamentali și biologici în osteonecroza aseptică: studiu observațional transversal.....	75
7.1 Introducere.....	75
7.2 Material și metodă.....	76

7.3 Rezultate.....	78
7.4 Discuții.....	105
7.5 Concluzii.....	114
Capitolul 8. Studiul III - Evaluarea calității vieții la pacienții cu osteonecroză aseptică: studiu observațional transversal.....	117
8.1 Introducere.....	117
8.2 Material și metodă.....	118
8.3 Rezultate.....	122
8.4 Discuții.....	135
8.5 Concluzii.....	137
Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale	139
BIBLIOGRAFIE	142
ANEXE.....	158

Introducere

Necroza osoasă aseptică (osteonecroza avasculară) reprezintă o patologie sever invalidantă, caracterizată prin moartea celulară a osului ca urmare a întreruperii microcirculației, de regulă diagnosticată în stadii avansate, când distrucțiile structurale devin ireversibile. Teza pornește de la premisa că boala este rezultatul unei interacțiuni multifactoriale între disfuncții trombotice, factori comportamentali (consum cronic de alcool și tabagism) și factori iatrogeni (terapie glucocorticoidă), acționând sinergic asupra microcirculației osoase. Identificarea precoce și controlul acestor elemente pot reduce semnificativ necesitatea artroplastii și pot îmbunătăți prognosticul funcțional.

La nivel global (în special Europa și SUA) s-au publicat numeroase studii ce raportează o incidență în creștere, corelată cu prevalența ridicată a factorilor de risc și cu o speranță de viață mai mare. În România nu există registre naționale sau studii multicentrice coerente, iar datele actuale sunt disperate. Se estimează însă o incidență comparabilă cu media europeană, având în vedere profilul de consum de alcool, fumat și utilizarea corticosteroizilor. Această lipsă de date sistematice justifică realizarea unei investigații regionale aprofundate, cu obiectivul de a contura un tablou etiopatogenic adecvat realităților din sistemul medical românesc.

Teza își propune:

1. Caracterizarea profilului de risc regional prin analiză epidemiologică comparativă și identificarea prevalenței factorilor trombotici ereditari (trombofilii) și dobândiți.
2. Elaborarea unui model predictiv clinic capabil să stratifice populația în funcție de susceptibilitatea la osteonecroză, util în programele de screening.
3. Evaluarea impactului asupra calității vieții (QoL) atât pre-operator cât și post-operator, prin aplicarea unui chestionar standardizat, pentru a corela statusul funcțional, psihologic și socio-profesional cu severitatea bolii și tipul intervenției chirurgicale.

Ipoteza centrală este că existența concomitentă a unui status protrombotic, a obiceiurilor nocive accelerează progresia ischemiei prin compromiterea homeostaziei osoase, iar intervenția precoce asupra acestor factori poate preveni rezorbția structurală extensivă.

Baza de date a studiului a fost construită în Microsoft Excel (vers. 2501) și analizată statistic cu IBM SPSS Statistics (vers. 30.0.0). Au fost efectuate:

- analize descriptive (medii, mediane, deviații standard);

- teste T și ANOVA pentru comparații intergrup;
- algoritmi personalizați pentru calcule suplimentare.

Pentru partea imagistică s-au aplicat protocoale RMN de înaltă rezoluție, completate de corelarea clinică și de analizele paraclinice (biomarkeri inflamatori, coagulare). Toate datele au fost colectate conform normelor etice, cu aprobare de la Comisia de Etică a Spitalului Județean de Urgență Ilfov iar informațiile pacienților au fost anonimizate integral.

Partea generală sintetizează fiziopatologia necrozei osoase aseptice, cu accent pe rolul microtrombozelor, clasificările internaționale recente (Ficat-Arlet, ARCO), relația dintre factorii comportamentali și disfuncția microvasculară, cascada coagulării și mecanismele genetice implicate.

Partea de contribuții personale detaliază metodologia de colectare și analiză a datelor, dezvoltarea modelului predictiv pe baza scorurilor de risc ponderate, evaluarea calității vieții prin chestionar validat, corelată cu stadiul radiologic, propunerea unui ghid de conduită adaptată resurselor din România, incluzând recomandări de screening pentru pacienții, consumatori cronici de alcool sau fumători.

Cercetarea urmărește validarea unui set minim de markeri clinico-paraclinici capabili să semnalizeze riscul crescut de osteonecroză înainte de apariția semnelor radiologice clasice, crearea de protocoale de prevenție personalizată cu accent pe modificarea stilului de viață și tromboprofilaxia selectivă, îmbunătățirea semnificativă a calității vieții demonstrată prin reducerea durerii cronice, creșterea mobilității și reintegrarea socio-profesională.

Lucrarea răspunde unei nevoi acute de clarificare a determinanților osteonecrozei și de uniformizare a practicii clinice la nivel național. Integrarea cercetării epidemiologice, a analizelor genetice și a profilării comportamentale în modelul predictiv propus poate permite intervenții timpurii, reducând morbiditatea, costurile sistemului sanitar și impactul socio-economic. Prin abordarea ei integrativă, teza oferă un cadru solid pentru implementarea unui program de medicină personalizată în necroza osoasă aseptică, constituind totodată un ghid practic pentru clinicianul român confruntat cu această afecțiune complexă.

Capitolul 1. Anatomia si fiziologia țesutului osos

Osul este cel mai rezistent biomaterial natural, capabil să-și ajusteze rapid forma și densitatea la cerințele mecanice și metabolice ale organismului[1]. Sistemul osos îndeplinește

multiple roluri: suport structural pentru musculatură, protecție a organelor vitale, menținerea formei corpului, rezervor de ioni și factori de creștere, tampon acido-bazic, organ hematopoietic și, conform descoperirilor recente, glandă endocrină[2,3]. Din punct de vedere funcțional, scheletul se împarte în schelet axial (craniu, coloană, torace) și apendicular (membre, centurile scapulară și pelvină). La adult, fără oasele sesamoide, el cuprinde 213 oase: 74 axiale, 126 apendiculare și 6 osicule ale urechii medii[3].

Clasificarea morfologică delimitează patru grupe: oase lungi (claviculă, humerus, femur etc.), scurte (carpiene, tarsiene, rotula), plate (craniu, stern, scapulă, bazin) și neregulate (vertebre, sacrum, coccis). Structura internă variază în funcție de solicitări: vertebrele conțin doar 25 % os compact și 75 % spongios, în timp ce diafiza radială are raportul invers (95 % compact/5 % spongios).

Osul compact alcătuiește stratul periferic al oaselor, conține osteoane haversiene cu lamele concentrice în jurul canalelor Havers, unite prin canale Volkmann, și rezistă foarte bine la impact. Osul spongios, dispus central (epifize, vertebre), formează o rețea de trabecule aliniată pe direcțiile de forță, conferind rezistență la greutate cu minim de material.

Oasele lungi au diafiză corticală groasă cu canal medular (măduvă roșie la copil, galbenă la adult), epifize spongioase acoperite de cartilaj articular și metafize intermediare unde, la tineri, se află placa de creștere. Suprafața externă este învelită de periost, loc de inserție musculară și sursă de osteoblaste pentru creșterea în grosime. Interiorul este tapetat de endost, activ metabolic, unde turnover-ul este negativ, canalul medular lărgindu-se odată cu vârsta.

Scheletul conține cinci tipuri celulare majore, circa 10 % din volumul total[4]:

1. **Celule osteoprogenitoare** – stem mezenchimale localizate în periost, endost și canale vasculare; se pot diferenția în osteoblaste sau, prin fuziune, în osteoclaste.
2. **Osteoblaste** – formează matricea organică (osteoid), secretă fosfatază alcalină și hormonul FGF-23; markerii transcripționali cheie sunt RUNX2 și osterix. După îndeplinirea rolului pot: (a) intra în apoptoză, (b) deveni celule de acoperire, (c) fi încorporate drept osteocite.
3. **Osteocite** – osteoblaste maturate, închise în lacune și interconectate prin canalicule; constituie 90-95 % din celulele osoase. Acționează ca senzori mecanici și reglează remodelarea prin semnale (sclerostină, NO, IL-6).

4. **Osteoclaste** – celule multinucleate derivând din linia monocit-macrofag, specializate în resorbția minerală; diferențierea lor este controlată de cuplul RANKL–RANK și factorul M-CSF.
5. **Celule de acoperire** – derivă din osteoblaste, rămân pasive pe suprafața osului, dar pot redeveni active la stimulare.

Oasele primesc 10–20 % din debitul cardiac[5]. Artera nutritivă pătrunde diafiza, se bifurcă în canalul medular și irigă cele două treimi interne ale corticale. Rețeaua periostală hrănește stratul extern, fiind dependentă de mușchii adiacenți. În epifiză și metafiză intră ramuri secundare, iar la nivelul canalelor Havers/Volkman capilarele fenestrate asigură difuzia nutrienților – nicio celulă viabilă nu se află la mai mult 300 μm de un vas.

Din punct de vedere morfologic, se descriu capilare de tip H (CD31^{high}/endomucină^{high}), bogate în factori angiogenici și înconjurate de osteoprogenitori. Densitatea lor scade odată cu înaintarea în vârstă, corelând cu diminuarea formării osoase. Fluxul sanguin poate fi centrifug (medular → periostal) sau, după leziuni ale arterei nutritive, inversat (centripet), grație colateralelor periostale – fenomen de arteriogeneză adaptativă. Perfuzia scade cu vârsta, iar remodelarea vasculară (hipertrofie, hipotrofie, eutrofie) se adaptează la necesarul metabolic și la stimulii mecanici sau endoteliali (NO, endostatină).

Capitolul 2. Necrozele osoase aseptice

Osteonecroza, denumită și necroză osoasă aseptică sau avasculară, este un proces patologic în care celulele osoase mor din cauza reducerii fluxului sanguin local. Această ischemie compromite treptat arhitectura trabeculară a osului, până la colapsul suprafeței articulare. Boala reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, cu impact economic și social semnificativ, mai ales pentru că afectează predominant adulții tineri, sub 50 de ani[6–8].

Clasificarea osteonecrozelor este specifică pentru localizarea acestora și există o multitudine de sisteme de clasificare, nu toate cu relevanță clinică. Numai pentru necroza aseptică de cap femural putem aminti clasificarea Ficat-Arlet, de departe cea mai folosită în practică, clasificarea Steinberg, clasificarea ARCO 2014 și clasificarea ARCO revizuită 2019[6].

Mecanismele care duc la necroza osoasă aseptică sunt încă insuficient înțelese, însă câteva ipoteze se bucură de tot mai multă susținere. Cea mai larg acceptată descrie un proces multifactorial: predispoziția genetică, disfuncțiile metabolice și factorii locali care compromit

circulația, precum stresul mecanic, presiunea intraosoasă crescută ori lezarea vasculară ce converg pentru a reduce perfuzia osoasă. O altă teorie explică boala prin vasoconstricția provocată de excesul de corticosteroizi și prin dislipidemia pe care aceștia o induc, favorizând formarea de emboli grași. În toate aceste scenarii, punctul comun rămâne perturbarea fluxului sanguin și, implicit, a microperfuziei în osul afectat[7,9,10].

Diagnosticul osteonecrozei se bazează pe anamneză, examen clinic și investigații imagistice. Deși istoricul pacientului și semnele clinice orientează suspiciunea, confirmarea certă se obține prin imagistică. În formele avansate, radiografia simplă poate fi suficientă, însă în stadiile precoce metoda de referință este rezonanța magnetică. Scintigrafia osoasă, mai puțin sensibilă decât RMN-ul, rămâne totuși utilă pentru că, într-o singură investigație, poate depista și alte focare concomitente de osteonecroză[11,12].

Având în vedere multitudinea de localizări ale necrozelor osoase opțiunile de tratament ar putea fi sintetizat după cum urmează:

- în stadii avansate (Ficat-Arlet III-IV) singura opțiune este artroplastia totală.
- în stadiu II (pre-colaps): foraje de decompresie +/- adjuvante (celule stem mezenchimale, grea vascularizată, factori osteoinductivi) sau osteotomie de descărcare.
- în stadii incipiente: măsuri conservatoare variabile – încărcare redusă, terapie hiperbară, unde de șoc, câmp magnetic, plus tratament medicamentos țintit (anticoagulate/antiagregante pentru trombofilie asociată, statine pentru dislipidemie)[13–15].

Capitolul 3. Trombofiliile

Cascada coagulării este o succesiune de reacții proteolitice care se desfășoară mai ales pe suprafața trombocitelor, fiind declanșată când acestea aderă la endoteliul vascular lezat. Ea include două căi principale — intrinsecă și extrinsecă — cu puncte de pornire diferite, dar care converg și interacționează pe parcursul hemostazei. Ținta finală este oprirea sângerării prin stabilizarea dopului plachetar într-o rețea de fibrină[16].

Trombofilia reprezintă o stare de hipercoagulabilitate care poate conduce către apariția evenimentelor trombotice ca tromboza venoasă profundă, tromboembolism pulmonar, pierderea sarcinii, evenimente coronariene sau necroza osoasă aseptică[17].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiective generale

Am ales această temă doctorală deoarece necroza osoasă aseptică, frecvent subdiagnosticată și cu etiologie multifactorială, impune o abordare multidisciplinară profundă. Cercetarea își propune să analizeze detaliat profilul biologic și clinic al pacientului, concentrându-se pe factorii predictivi, într-un cadru adaptat realităților sistemului medical românesc.

Ipoteza centrală pornește de la ideea că osteonecroza aseptică apare prin acțiunea sinergică a unui status protrombotic și a unor obiceiuri nocive, precum consumul cronic de alcool și fumatul. Interacțiunea acestor factori favorizează microtromboze în microcirculația osoasă, ducând ulterior la ischemie și necroză tisulară[18].

Depistarea timpurie a factorilor de risc și integrarea lor într-un model predictiv clinic-paraclinic pot frâna progresia bolii, reduce complicațiile și limita intervențiile ortopedice majore.

Studiul de față analizează în detaliu factorii etiopatogenetici ai osteonecrozei aseptice, punând accent pe statusul protrombotic și pe impactul consumului cronic de alcool și tutun. De asemenea, evaluează influența bolii asupra calității vieții pe trei planuri: funcțional, emoțional și social.

Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării

Pentru a susține ipoteza de lucru cercetarea a fost structurată pe trei direcții:

1. Prima linie de cercetare a fost un studiu observațional analitic de tip caz-control: profilul de hemostază al pacienților cu osteonecroză aseptică a fost comparat cu cel al unui grup martor fără antecedente de necroză osoasă. Scopul a fost depistarea eventualelor modificări protrombotice care ar putea constitui un factor biologic de susceptibilitate la ischemia osoasă non-traumatică.
2. A doua linie de cercetare a folosit un studiu transversal descriptiv-analitic pentru a contura profilul demografic și comportamental al pacienților cu osteonecroză aseptică. Au fost corelate vârsta, sexul, mediul de proveniență și parametrii biologici cu obiceiurile de risc (consum de alcool și/sau tutun) pentru a vedea cum influențează acestea severitatea bolii și pentru a identifica subgrupuri cu vulnerabilitate crescută.
3. Cea de-a treia direcție de cercetare a constatat într-un studiu transversal, observațional-descriptiv, orientat spre evaluarea calității vieții pacienților cu osteonecroză aseptică.

Cercetarea s-a desfășurat în perioada ianuarie 2023- martie 2025, în cadrul Spitalului Județean de Urgență Ilfov, unitate medicală cu profil multidisciplinar, iar pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic, biologic și funcțional conform protocoalelor și metodologiilor aprobate.

Baza de date a fost organizată în Microsoft Excel (Microsoft 365), unde s-au centralizat informațiile clinice, biologice și demografice. Cu ajutorul funcțiilor descriptive integrate (AVERAGE, MEDIAN, STDEV) s-au calculat parametrii centrali și de dispersie, iar graficele generate au facilitat analiza vizuală a distribuțiilor. Pentru statistica inferențială s-a folosit IBM SPSS Statistics 30.0, iar calculele speciale, care necesitau algoritmi personalizați, au fost realizate în JavaScript, adaptând analiza la particularitățile setului de date și la cerințele metodologice ale studiului.

Toți pacienții incluși în studii au completat acordul de informare și de acceptare a prelucrării datelor ce au fost utilizate în scopul cercetării științifice.

Capitolul 6. Studiul I - Statusul procoagulant ca factor de risc în osteonecroza aseptică: studiu observațional analitic caz-control

Introducere

Scopul primei direcții de cercetare a fost compararea profilului de hemostază al unui lot de pacienți diagnosticați cu osteonecroză aseptică cu cel al unui lot martor, fără istoric de patologie osoasă necrotică iar ipoteza de lucru a fost că statusul procoagulant poate juca un rol important în susceptibilitatea biologică la osteonecroză[19,20].

Material și metodă

Studiul a vizat analiza genetică și biochimică a hemostazei, comparând 28 de pacienți cu osteonecroză cu 38 de persoane fără această afecțiune. Evaluarea s-a concentrat pe frecvența mutațiilor procoagulante, nivelurile serice ale proteinelor anticoagulante și concentrațiile de homocisteină, pentru a identifica un eventual status protrombotic modificat.

Întrebarea de cercetare formulată în cadrul acestui studiu a fost: „Există diferențe semnificative în profilul de hemostază între pacienții cu osteonecroză aseptică și cei fără această patologie?” și respectă în mod riguros criteriile metodologice ale modelului FINER (Fezabilitate, Interes, Noutate, Etică, Relevanță), reprezentând astfel o direcție validă și pertinentă pentru investigare științifică.

Au fost colectate următoarele variabile:

- Date demografice: vârstă, sex, mediu de proveniență (urban/rural);
- Parametri genetici și biochimici:
 - Mutația Factorului V Leiden (G1691A);
 - Mutația protrombinică G20210A (Factorul II);
 - Mutațiile genei MTHFR (C677T și A1298C);
 - Polimorfismul PAI-1 675 4G/5G;
 - Antitrombina III (interval normal: 83–128%);
 - Proteina C (70–140%);
 - Proteina S: bărbați (74–146.1%), femei (54.7–123.7%);
 - Homocisteina (4.3–11.1 μmol/L)
- Statusul procoagulant: repartizat ca normal, moderat sau sever.

Rezultate

În lotul caz au fost incluși 17 pacienți de sex masculin și 11 pacienți de sex feminin iar în lotul martor au fost identificați 20 pacienți de sex masculin și 18 pacienți de sex feminin.

Distribuția pacienților din cele două grupuri în funcție de categoria de vârstă și se observă că grupa de vârstă 41-60 ani este ușor mai numeroasă în lotul caz (16 pacienți) comparativ cu lotul martor (14 pacienți) și ar putea reprezenta grupa cu risc crescut, posibil datorită acumulării factorilor de risc vasculari și metabolici.

În funcție de mediul de proveniență se observă o frecvență mai mare a pacienților din mediul urban ceea ce ar putea reflecta o accesibilitate mai mare a acestora la serviciile medicale, deci și o rată de diagnosticare mai mare.

Statistica a arătat că femeile din lotul caz (cu osteonecroză) au prezentat aproape toate un status procoagulant (10 din 11 pacienți). În cazul bărbaților distribuția a fost mai echilibrată, însă cu o proporție mai mare de cazuri cu status procoagulant sever în interiorul lotului caz (7 din 17 pacienți în lotul caz, 1 din 15 pacienți în lotul martor).

Au fost analizate pe rând în cele două loturi, comparativ, următorii factori ce influențează statusul procoagulant: mutația factorului V Leiden, mutația protrombotică 20210 (factorul II), mutația MTHFR C667T și A1298C, mutației genei inhibitorului activatorilor plasminogenului PAI-1 (polimorfism 675 4G/5G), antitrombina III, proteina C, proteina S și homocisteinemia.

Discuții

Rezultatele noastre evidențiază o corelație statistic semnificativă între mutația Factorului V Leiden și osteonecroză, întărind ipoteza că un status procoagulant are un rol major în patogeniza acestei afecțiuni osoase. Concluzia este în concordanță cu datele raportate anterior în literatura de specialitate[21,22]. În consecință, includerea determinării Factorului V Leiden în protocolul de evaluare a pacienților cu osteonecroză capătă relevanță atât prognostică, cât și diagnostică.

Analiza distribuției mutației pe grupe de vârstă a arătat că, la pacienții tineri, există o asocieră posibilă între prezența Factorului V Leiden, vârstă și boala osoasă. Testul Chi-pătrat a confirmat semnificația statistică a acestei relații. Aceste date sugerează că, cel puțin pentru pacienții tineri, identificarea genotipurilor hetero- și homozigote ale Factorului V Leiden poate avea implicații importante în etiopatogenia osteonecrozei.

În lotul studiat, varianta heterozigotă a mutației protrombinice 20210 a fost identificată numai la pacienții cu osteonecroză, lipsind complet din grupul martor fără boală. Această distribuție sugerează o posibilă legătură etiopatogenetică între mutație și dezvoltarea osteonecrozei, având în vedere că mutația generează un status de hipercoagulabilitate și predispune la episoade trombotice recurente.

Mutația heterozigotă C677T a genei MTHFR apare mai frecvent la pacienții cu status procoagulant crescut - în special cu forme moderate - și pare să fie detectată în formele severe doar la bolnavii cu osteonecroză. Deși nu are exclusivitate și nici aceeași forță predictivă ca mutațiile Factorului II sau V, mutația poate acționa ca un factor trombofilic modulator, îndeosebi pe un teren genetic predispus.

Distribuția mutației MTHFR A1298C nu a arătat o asocieră clară cu severitatea statusului procoagulant, nici în grupul martor, nici în cel cu osteonecroză. În variantă heterozigotă, mutația prezintă o valoare predictivă scăzută pentru hipercoagulabilitate severă sau riscul de osteonecroză. Prin urmare, rolul ei patogenic pare restrâns și, probabil, dependent de prezența simultană a altor mutații care amplifică tendința procoagulantă.

Genotipul PAI-1 4G/4G a fost identificat doar în grupul pacienților cu osteonecroză, predominând la cei cu status procoagulant moderat ori sever. Această distribuție indică faptul că polimorfismul ar putea avea un rol predictiv sau patogenic în ischemia osoasă.

Compararea valorilor antitrombinei III a arătat că, la femei, media este mai scăzută în grupul cu osteonecroză, indicând un profil anticoagulant slăbit. La bărbați, variația este mai amplă,

iar prezența unor valori foarte reduse în lotul cu osteonecroză sugerează posibile forme severe de deficit de antitrombină care pot contribui la patogeneza ischemică.

În grupul cu osteonecroză s-a înregistrat un nivel de proteină C de numai 47 %, mult sub pragul inferior de referință (70 %). Un deficit atât de accentuat poate indica o trombofilie congenitală severă ori un deficit dobândit într-un context proinflamator sau protrombotic, mecanisme capabile să favorizeze microtromboze intraosoase și ischemie tisulară.

În schimb, în lotul martor, valoarea minimă a fost de 52 %, ceea ce arată că deficitul de proteină C poate apărea și în absența manifestărilor ischemice, însă cu o severitate mai redusă.

Analiza nivelurilor proteinei S pe sexe în cele două loturi arată că, deși valorile se mențin în limitele de referință, femeile tind să prezinte concentrații mai reduse. Această particularitate poate semnală un risc relativ mai mare de declanșare a cascadei de coagulare, favorizând, alături de alți factori, apariția osteonecrozei.

Determinarea nivelului de homocisteină a reprezentat ultima analiză din profilul de hemostază aplicat pacienților. Distribuția rezultatelor pe sexe arată că femeile cu osteonecroză înregistrează valori mai ridicate ale acestui marker protrombotic, indicând un risc biologic suplimentar. Creșterea homocisteiniei la pacienții cu osteonecroză - mai accentuată la femei - susține ipoteza implicării acesteia în mecanismele ischemice ale afecțiunii.

Concluzii

Studiul a evidențiat o legătură semnificativă între un status procoagulant sever și apariția osteonecrozei, analizând atât factorii genetici, cât și pe cei funcționali implicați în hemostază. Dintre aceștia, genotipul homozigot al Factorului V Leiden, mutația protrombinei G20210A și polimorfismul genei PAI-1 se conturează drept cei mai importanți indicatori pentru evaluarea tendinței procoagulante și a ischemiei osoase. De asemenea, deficitul proteinelor anticoagulante naturale (C, S și antitrombina III) pot accentua dezechilibrele din cascada coagulării, iar la pacienții vârstnici, hiperhomocisteinemia poate intensifica starea procoagulantă.

Pentru direcțiile viitoare de cercetare, se impune extinderea lotului de studiu pentru validarea acestor corelații și elaborarea unor algoritmi de screening care să integreze profilul de hemostază al pacienților împreună cu factorii de mediu și cei comportamentali.

Capitolul 7. Studiul II - Analiza factorilor demografici, comportamentali și biologici în osteonecroza aseptică: studiu observațional transversal

Introducere

A fost conceput un studiu transversal, observațional, cu componentă analitică și descriptivă, al cărui obiectiv principal este evaluarea statusului procoagulant la pacienții cu osteonecroză aseptică și corelarea acestuia cu diverși factori demografici și comportamentali, pentru a identifica eventuale tipare de risc biologic și de stil de viață ce pot influența severitatea ori evoluția afecțiunii osoase.

Material și metodă

Studiul a fost fundamentat pe ipoteza clinică conform căreia anumite anomalii de coagulare, genetice sau dobândite, pot avea ca efect o predispoziție în favoarea unor evenimente trombotice la nivelul microcirculației osoase, consecința finală fiind ischemia osoasă. Au fost incluși în studiu 28 de pacienți diagnosticați cu osteonecroză aseptică, atât clinic cât și imagistic.

A fost construită o bază de date cu pacienții care a integrat variabile demografice, clinice, biologice și comportamentale și s-au recoltat probe de sânge pentru efectuarea unui profil de hemostază extins:

➤ Markeri genetici:

- Mutația Factorului V Leiden (G1691A)
- Mutația protrombinică (Factor II, G20210A)
- Polimorfismele genei MTHFR: C677T și A1298C
- Polimorfismul PAI-1 (675 4G/5G)

➤ Parametri funcționali:

- Antitrombina III (cu valori de referință ale laboratorului în intervalul 83–128%)
- Activitatea Proteinei C (valori de referință între 70–140%)
- Activitatea Proteinei S: (valori de referință Bărbați între 74–146,1%, Femei între 54,7–123,7%)
- Nivelul plasmatic al homocisteinei (cu valori de referință între 4,3–11,1 $\mu\text{mol/L}$).

În baza rezultatelor obținute, pacienții au fost clasificați în funcție de statusul procoagulant în trei categorii distincte:

- normal

- hipercoagulabilitate moderată
- hipercoagulabilitate severă.

A fost folosit un chestionar comportamental cu 10 întrebări legate de consumul de alcool și 2 întrebări în legătură cu consumul de tutun. Pe baza punctajului acumulat, pacienții au fost încadrați în următoarele categorii de risc:

- Scor I (0–7 puncte): risc scăzut
- Scor II (8–15 puncte): risc moderat
- Scor III (16–19 puncte): risc ridicat
- Scor IV (20–40 puncte): probabilă dependență.

Rezultate

Lotul pacienților cu osteonecroză cuprinde un total de 28 de pacienți, dintre care 11 sunt de sex feminin, iar 17 sunt de sex masculin. Din totalul celor 28 de pacienți, 20 provin din mediul urban (U), iar 8 din mediul rural (R). Repartiția mutației Factorului V Leiden (G1691A) în lotul de pacienți cu osteonecroză evidențiază prezența acesteia în forme atât heterozigote cât și homozigote, distribuite inegal pe grupe de vârstă și în funcție de sex.

Analizând lotul de 28 de pacienți în legătură cu mutația protrombinică G20210A toți pacienții cu vârste între 20–40 ani (4 femei și 4 bărbați) sunt fără mutație, în grupa 41–60 ani, mutația apare la 2 femei (heterozigot) și la 5 bărbați (heterozigot), iar în grupa de vârstă peste 60 ani, se regăsesc 2 femei cu absența mutației.

Mutațiile MTHFR (C677T și A1298C) se asociază cu metabolismul anormal al folatului și homocisteinei, contribuind la apariția hiperhomocisteinemiei, un factor de risc recunoscut în declanșarea trombozei și disfuncției endoteliale ce poate conduce la perturbarea microcirculației osoase secundară hiperhomocisteinemiei.

Analiza distribuției genei PAI-1 (Inhibitorul Activatorilor Plasminogenului, polimorfism 675 4G/5G) evidențiază o predominanță a formei 5G/5G, considerată protectoare, dar există totuși o populație de pacienți purtători de genotipuri cu potențial procoagulant crescut (4G/4G și 4G/5G), în special în grupele de vârstă tinere și mijlocii.

Au fost analizate deasemenea distribuția proteinei S, proteinei C, a antitrombinei III și a homocisteinemiei.

În funcție de valorile obținute la testele de coagulare, distribuția pacienților a fost următoarea - în rândul pacientelor 7 au prezentat un status procoagulant sever, 3 un status

procoagulant moderat, iar 1 pacientă a avut un status procoagulant normal, în timp ce în rândul pacienților de sex masculin 7 au avut un status procoagulant sever, 5 un status procoagulant moderat, iar alți 5 au prezentat un status procoagulant normal.

Printre altele, s-a studiat dacă există o asocierie între riscul de dependență generat de factorii comportamentali și statusul procoagulant, iar analiza nu a evidențiat o legătură clară între cele două.

Discuții

În cadrul studiului au fost analizați 28 de pacienți diagnosticați cu osteonecroză aseptică, dintre care majoritatea erau bărbați (17 bărbați și 11 femei), ceea ce sugerează o susceptibilitate crescută a sexului masculin la această afecțiune, posibil influențată și de factori comportamentali sau ocupaționali.

Grupa de vârstă cel mai frecvent afectată a fost 41–60 de ani, cu 16 pacienți, segment considerat vulnerabil datorită acumulării de factori de risc (alcool, tutun, corticosteroizi). Tinerii între 20–40 de ani (8 pacienți) pot prezenta forme cu componentă genetică pronunțată, iar vârstnicii (>60 ani) sunt slab reprezentați, posibil din cauza subdiagnosticării sau dificultății în accesarea investigațiilor.

Majoritatea pacienților provin din mediul urban (20 din 28), fapt explicabil prin localizarea spitalului și accesul crescut la servicii medicale avansate. Femeile din mediul rural sunt aproape absente, în timp ce bărbații au o distribuție uniformă.

Analiza genetică a evidențiat o prevalență crescută a mutației Factor V Leiden la femei (8 din 11), inclusiv 3 homozigote, asociată cu un risc trombotic crescut. La bărbați, mutația a fost rară și doar în formă heterozigotă. Mutația protrombinică G20210A a fost prezentă exclusiv în grupa 41–60 ani, doar în formă heterozigotă, mai frecvent la bărbați.

Mutațiile MTHFR C677T și A1298C au fost identificate doar la femei. C677T a apărut inclusiv la cele peste 60 ani, iar A1298C doar la femeile sub 60 de ani, sugerând vulnerabilități genetice diferite. Suplimentarea cu vitamine din complexul B poate fi justificată în aceste cazuri.

Polimorfismul PAI-1 (4G/5G) a fost distribuit echilibrat între sexe, însă genotipul 4G/4G (risc crescut) a fost întâlnit frecvent la persoanele între 20–60 ani. Lipsa acestuia la vârstnici poate indica mecanisme compensatorii sau selecție naturală.

Analiza funcțională a parametrilor hemostatici a arătat valori variabile ale Antitrombinei III și Proteinelor C și S, cu fluctuații mai mari la bărbați și deficite funcționale predominante la femei. Hiperhomocisteinemia, observată mai ales la femei, se corelează cu mutațiile MTHFR.

Fumatul cronic nu a influențat semnificativ valorile acestor biomarkeri, iar severitatea statusului protrombotic pare mai degrabă legată de factori genetici decât comportamentali.

Concluzia subliniază necesitatea unei abordări personalizate, bazate pe vârstă, sex și profil genetic, în evaluarea și tratamentul pacienților cu osteonecroză aseptică.

Concluzii

Evaluarea multidimensională a celor 28 de pacienți cu osteonecroză aseptică relevă un profil complex, în care factorii genetici, de vârstă și sex joacă un rol esențial. Majoritatea pacienților au fost bărbați între 41–60 ani, sugerând o asociere între sexul masculin, vârsta activă și riscul crescut de boală, susținut și de comportamente precum fumatul și consumul de alcool.

Prevalența mutației Factor V Leiden la femei, în special în formele homozigote, și prezența exclusivă a mutațiilor MTHFR (C677T, A1298C) la femei indică un risc genetic sporit pentru acestea. Polimorfismul PAI-1 4G/5G a fost frecvent la pacienții de vârstă activă, fără diferențe notabile între sexe.

Deficitele funcționale ale Antitrombinei III și Proteinei S au fost predominante în grupa 41–60 ani, sugerând o stare de hipercoagulabilitate activă. Hiperhomocisteinemia, corelată cu mutațiile MTHFR, a fost întâlnită mai ales la femei, indicând necesitatea suplimentării cu vitamine din grupa B.

Nu s-au găsit corelații semnificative între fumat și markerii funcționali, însă s-a identificat o relație inversă între Antitrombina III și Proteina C. Screeningul genetic și evaluarea funcțională diferențiată pe sexe și vârste sunt recomandate pentru o abordare personalizată.

Capitolul 8. Studiul III - Evaluarea calității vieții la pacienții cu osteonecroză aseptică: studiu observațional transversal

Introducere

Osteonecroza aseptică afectează profund calitatea vieții, influențând funcționalitatea fizică, echilibrul emoțional și integrarea socială. Durerea cronică și pierderea progresivă a mobilității reduc autonomia și încrederea pacienților, impactând negativ percepția asupra propriei stări de sănătate.

Această lucrare propune o direcție de cercetare axată pe evaluarea multidimensională a calității vieții, dintr-o perspectivă integrativă – funcțională, socială și emoțională. Obiectivele includ măsurarea scorului global de calitate a vieții, analiza impactului psiho-social, corelarea cu variabile demografice și identificarea unui scor prag predictiv pentru intervenții personalizate și suport multidisciplinar.

Material și metodă

Pentru evaluarea calității vieții pacienților cu osteonecroză aseptică, a fost elaborat un chestionar propriu, integrând concepte din instrumente internaționale validate precum WHOQOL-BREF, Oxford Hip Score (OHS), SF-36 și EQ-5D. Scopul a fost de a surprinde nu doar statusul funcțional, ci și impactul psiho-emoțional și social al bolii, adaptând întrebările la realitățile clinice din România.

Elemente din WHOQOL-BREF au fost utilizate pentru formularea întrebărilor privind sprijinul social, integrarea și starea afectivă. Pentru componenta funcțională, chestionarul s-a inspirat din OHS, incluzând itemi despre mobilitate și gradul de dependență. Structura scorului global reflectă metodologia SF-36, concentrându-se pe funcționarea fizică, echilibrul emoțional și percepția asupra unei vieți active. De asemenea, principiile EQ-5D au fost preluate pentru evaluarea rapidă a domeniilor esențiale precum autoîngrijirea, durerea sau anxietatea.

Datele colectate de la 60 de pacienți au fost centralizate într-o bază de date Excel, incluzând variabile demografice și scorurile individuale. Analiza statistică, realizată cu IBM SPSS Statistics, a inclus medii, deviații standard, teste comparative, corelații Pearson și modele de regresie logistică, oferind un cadru robust pentru validarea ipotezelor și interpretarea clinică a rezultatelor.

Rezultate

Rezultatele au arătat că pacienții care au beneficiat de tratament chirurgical au înregistrat un scor mediu mai mic al calității vieții, indicând o stare generală mai bună. În contrast, cei tratați conservator (prin medicație antiinflamatoare, infiltrații sau reabilitare) au obținut scoruri medii mai ridicate, sugerând o afectare mai pronunțată a funcționalității fizice și a integrării sociale.

Această diferență este în acord cu datele din literatura de specialitate, care evidențiază că intervențiile chirurgicale, aplicate corect și în stadii potrivite ale bolii, favorizează recuperarea mai rapidă a funcției osteoarticulare, ameliorarea durerii, recâștigarea mobilității și reintegrarea socio-profesională. Rezultatele obținute susțin ipoteza studiului conform căreia tipul de tratament reprezintă un factor predictiv semnificativ al calității vieții în osteonecroza aseptică.

Această constatare evidențiază un aspect crucial în gestionarea osteonecrozei aseptice: deși tratamentul chirurgical poate restabili eficient biomecanica articulară, nu asigură automat o calitate ridicată a vieții postoperatorii. Aproximativ jumătate dintre pacienții operați continuă să manifeste disfuncții moderate, iar peste o treime prezintă afectări severe ale stării generale.

Aceste rezultate evidențiază că succesul intervenției chirurgicale este influențat de factori individuali precum:

- stadiul bolii în momentul operației
- prezența comorbidităților (ex. obezitate, diabet, afecțiuni cardiovasculare)
- calitatea suportului psiho - social postoperator
- accesul la programe de reabilitare funcțională (kinetoterapie).

Analiza comparativă a scorurilor de calitate a vieții între pacienții tratați chirurgical și cei care au urmat tratament conservator evidențiază diferențe semnificative și relevante din punct de vedere statistic.

Componenta psiho-emoțională influențează semnificativ percepția subiectivă a calității vieții. Pacienții cu anxietate, tulburări afective sau lipsă de sprijin familial percep adesea recuperarea ca fiind nesatisfăcătoare, chiar dacă rezultatul chirurgical este obiectiv favorabil. Astfel, se impune o abordare multidisciplinară care să combine tratamentul chirurgical cu suport psihologic, reabilitare fizică și monitorizarea stilului de viață și a factorilor de mediu.

Analiza scorurilor de calitate a vieții arată diferențe clare între pacienții operați și cei tratați conservator. În rândul celor operați, 16,7% au raportat o calitate a vieții foarte bună, 47,2% moderat afectată, iar 36,1% grav afectată – sugerând fie o intervenție tardivă, fie lipsa sprijinului postoperator sau prezența comorbidităților. Dintre pacienții tratați conservator, doar 6,7% au raportat o calitate a vieții foarte bună, 53,3% moderat afectată și 40% grav afectată, indicând eficiență limitată în formele avansate și o afectare persistentă pe plan funcțional și psiho-social.

S-a observat faptul că bărbații tind să raporteze o calitate a vieții „foarte bună”, indicând o percepție optimistă asupra sănătății și recuperării. În schimb, femeile manifestă o percepție mai negativă, concentrându-se pe limitările de mobilitate și pe impactul psihic și emoțional, răspunsurile lor fiind preponderent în categoria „afectare gravă”. În ceea ce privește categoria „afectare moderată” a calității vieții, distribuția scorurilor a fost echilibrată între sexe, fără diferențe semnificative între bărbați și femei.

Un alt rezultat obținut evidențiază o legătură directă între percepția negativă asupra calității vieții și absența sprijinului familial, fie fizic, fie emoțional, subliniind rolul esențial al implicării familiei în procesul de recuperare al pacientului cu osteonecroză aseptică.

Percepția asupra mobilității este strâns legată de percepția generală a calității vieții, aspect evidențiat și în literatura de specialitate. Studiile arată că pacienții care întâmpină dificultăți semnificative în activități zilnice, precum urcatul scărilor sau mersul pe teren plat, tind să aibă o viziune negativă asupra stării lor de sănătate și a capacității de integrare socială, astfel rezultatele indică faptul că nivelul de dependență funcțională reprezintă un factor determinant al calității vieții.

Deasemenea, rezultatele obținute au arătat o legătură strânsă între calitatea somnului și percepția asupra calității globale a vieții, fiind evident că tulburările de somn influențează negativ statusul psihoemoțional, capacitatea de reabilitare fizică, nivelul de integrare social și autonomia zilnică.

Discuții

Aplicarea testelor Spearman și Kruskal-Wallis a evidențiat principalii predictorii ai scorului total privind calitatea vieții. Răspunsul la întrebarea 5 (dependența de ajutor) a subliniat importanța autonomiei funcționale (Spearman 0,918, $p < 0,00001$). Întrebările privind dimensiunea psihoemoțională, respectiv calitatea somnului (întrebarea 6) și viața activă (întrebarea 7), au avut corelații foarte puternice (0,922 și 0,827). De asemenea, scorurile privind mobilitatea zilnică (întrebarea 4) și durerea (întrebarea 1) au completat evaluarea funcțională. Acești factori sunt susținuți și de literatura de specialitate.

Rezultatele sugerează că aspectele funcționale și psihoemoționale pot fi predictivi relevanți ai percepției calității vieții și validează utilitatea chestionarului aplicat. Indiferent de tipul de tratament, succesul recuperării funcționale în osteonecroza aseptică depinde de integrarea psihologică a bolii, sprijinul familial, gradul de autonomie și menținerea unei vieți active. Se conturează astfel necesitatea unor protocoale multidisciplinare care să includă intervenții psihologice, sociale și funcționale personalizate.

Concluzii

Studiul arată că principalii factori care afectează negativ calitatea vieții la pacienții cu osteonecroză aseptică sunt: dependența funcțională, tulburările de somn, dificultățile de mobilitate

și percepția capacității de a avea o viață activă. Sprijinul familial influențează semnificativ starea emoțională și adaptarea la boală.

Deși tratamentul chirurgical îmbunătățește funcționalitatea, nu garantează o percepție mai bună asupra calității vieții, subliniind importanța dimensiunii subiective. Astfel, este necesară o abordare centrată pe pacient, care să includă evaluarea subiectivă a calității vieții în deciziile medicale.

Direcțiile viitoare vizează extinderea aplicării chestionarului pe eșantioane mai mari și integrarea sa în platforme digitale pentru o monitorizare continuă. Studiile prospective pot analiza corelația dintre evoluția scorurilor și intervențiile terapeutice aplicate. Această cercetare propune un model modern de evaluare, în care vocea pacientului devine parte activă a procesului decizional, reflectând direcția necesară pentru o practică medicală mai completă și umanizată.

Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale

Această teză explorează o temă de interes emergent, aflată la intersecția dintre biologia moleculară și patologia musculo-scheletică. Osteonecroza aseptică este abordată ca o afecțiune cu mecanisme multifactoriale, al cărei impact socio-economic justifică o regândire a tratamentului, dincolo de abordarea exclusiv chirurgicală. Studiul propune o viziune multidisciplinară, orientată spre prevenție, diagnostic personalizat și evaluarea calității vieții.

Cercetarea demonstrează că printre cauzele osteonecrozei se regăsește și un cumul de factori genetici, funcționali și comportamentali. A fost identificată o asocierie constantă între statusul procoagulant și boală, indiferent de vârstă sau sex. Mutațiile Factor V Leiden, G20210A și PAI-1 4G/4G definesc un profil genetic cu valoare predictivă ridicată, sugerând necesitatea introducerii screeningului țintit. Deficitele de proteine anticoagulante și hiperhomocisteinemia completează tabloul patogenic, mai ales la pacienții de 41–60 ani.

Un alt element de noutate este adaptarea unui chestionar specific pentru calitatea vieții, care a evidențiat impactul negativ al dependenței funcționale, tulburărilor de somn și lipsei sprijinului familial asupra percepției stării de sănătate. Deși chirurgia îmbunătățește funcționalitatea, nu asigură automat o calitate a vieții mai bună, accentuând necesitatea unei evaluări integrate, centrate pe pacient.

Limitările studiului includ dimensiunea redusă a eșantionului (28 de pacienți), dificultăți de recrutare, costurile testelor genetice, necesitatea colaborării interdisciplinare și lipsa unui

instrument național validat pentru evaluarea calității vieții. Au fost luate în calcul și factori de confuzie precum fumatul sau consumul de alcool, dificil de cuantificat.

Contribuțiile autorului includ: conceperea unui design de cercetare multimodal, validarea unui chestionar QoL adaptat, identificarea triadei genetice cu risc trombotic ridicat, propunerea de algoritmi clinico-genetici pentru screening, aplicarea unor metode statistice avansate și deschiderea unei direcții de cercetare integrată, cu valoare de pionierat în România.

Lucrarea oferă dovezi solide în favoarea unei abordări personalizate și multidimensionale în osteonecroză, care să includă atât analiza genetică și factorii de risc funcționali, cât și dimensiunea subiectivă a calității vieții. Acest model poate sta la baza dezvoltării unor protocoale clinice moderne, a extinderii studiilor la scară națională și a integrării digitale în monitorizarea pacienților. Astfel, lucrarea contribuie la avansarea medicinei de precizie în patologia musculo-scheletică.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement.
- [2] Clarke B. Normal bone anatomy and physiology., 2008.
- [3] Moreira CA, Dempster DW, Baron R. *Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling*. (2000).
- [4] Buck DW, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. the fundamentals, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
- [5] Tomlinson RE, Silva MJ. Skeletal Blood Flow in Bone Repair and Maintenance. *Bone Res*, 1, 311–22 , 2013.
- [6] Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford MW, Iorio R, Jo WL, Jones LC, Khanduja V, Kim HKW, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Nakamura J, Parvizi J, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Zhao DW. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *Journal of Arthroplasty*, 35, 933–40 , 2020.
- [7] Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 8, 201–9 , 2015.
- [8] Hernigou P, Trousselier M, Roubineau F, Bouthors C, Chevallier N, Rouard H, Flouzat-Lachaniette CH. Stem cell therapy for the treatment of hip osteonecrosis: A 30-year review of progress. *CiOS Clinics in Orthopedic Surgery*, 8, 1–8 , 2016.
- [9] Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the Hip: A Primer. *Perm J*, 23, 18–100 , 2019.
- [10] Horii T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K. Effects of steroids on femoral diaphyseal intramedullary circulation in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg*, 122, 506–9 , 2002.
- [11] Pijnenburg L, Felten R, Javier RM. A review of avascular necrosis, of the hip and beyond. *Revue de Medecine Interne*, 41, 27–36 , 2020.
- [12] Marker DR, Seyler TM, Ulrich SD, Srivastava S, Mont MA. Do modern techniques improve core decompression outcomes for hip osteonecrosis? *Clin Orthop Relat Res*, 466, 1093–103 , 2008.
- [13] Albers A, Carli A, Routy B, Harvey EJ, Séguin C. Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study. *Canadian Journal of Surgery*, 58, 198–205 , 2015.

- [14] Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of Stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*, 435, 164–70 , 2005.
- [15] Wang CJ, Huang CC, Wang JW, Wong T, Yang YJ. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up. *Biomed J*, 35, 481–5 , 2012.
- [16] Habib A, Petrucci G, Rocca B. Pathophysiology of Thrombosis in Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*, 18, 204–14 , 2020.
- [17] Montagnana M, Lippi G, Danese E. An overview of thrombophilia and associated laboratory testing. *Methods in Molecular Biology*, 1646, 113–35 , 2017.
- [18] Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, Glueck CJ. Procoagulants and osteonecrosis. *Journal of Rheumatology*, 30, 783–91 , 2003.
- [19] Naik AA, Sivaramakrishnan V. Femoral Head Osteonecrosis is associated with thrombosis, fatty acid and cholesterol biosynthesis: A potential role for anti-thrombotics and statins as disease modifying agents. *Med Hypotheses*, 161, 110808 , 2022.
- [20] Cheng EY, Mirzaei A. Differential risk of autoimmune disorders in non-traumatic osteonecrosis: clue to pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol*, 21, , 2025.
- [21] Kechli AM, Wilimas JA, Pui CH, Park VM, Tonkel S, Deitcher SR. Factor V Leiden and other hypercoagulable state mutations are not associated with osteonecrosis during or after treatment for pediatric malignancy. *Journal of Pediatrics*, 134, 310–4 , 1999.
- [22] Glueck CJ, Freiberg RA, Boriol G, Khan Z, Brar A, Padua J, Wang P. The role of the factor v Leiden mutation in osteonecrosis of the hip. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 19, 499–503 , 2013.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Lucian I. Stanciu**, Dana G. Minca, Adrian Cursaru, Catalin Cîrstoiu; Avascular Bone Necrosis in Systemic Lupus Erythematosus: An European Review Uncovering Hidden Risks, Early Diagnostic Gaps and Clinical Case Insight. *Romanian Journal of Military Medicine*. 128(4), 2025.
DOI: <https://doi.org/10.55453/rjmm.2025.128.4.7>
Capitolul 2, pag. 21-24
2. **Lucian I. Stanciu**, Dana G. Minca, Adrian Cursaru, Catalin Cîrstoiu;
Unraveling Risk Determinants in Avascular Necrosis: A Cross-Sectional Analysis of Demographic, Behavioral, And Hemostatic Profiles. *Romanian Journal of Military Medicine*. 128(5), 2025.
Capitolul 6, pag. 31-74
3. **Lucian I. Stanciu**, Dan C. Blendea, Doroteea Teoibaș-Șerban, Cătălin Cîrstoiu; Where Endocrinology Meets Orthopedics: A Comprehensive Review of Aseptic Bone Necrosis in Cushing's Syndrome. *Balneo and PRM Research Journal*. 16(2), 2025
DOI: <https://doi.org/10.12680/balneo.2025.823>
Capitolul 2, pag. 21-24
4. **Lucian I. Stanciu**, Dan C. Blendea, Adrian Cursaru, Bogdan Crețu, Doroteea Teoibaș-Șerban, Cătălin Cîrstoiu; Quality of Life in Patients Diagnosed with Avascular Osteonecrosis. *Balneo and PRM Research Journal*. 16(3), 2025
Capitolul 8, pag 117-138