

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ DENTARĂ**

**AVANTAJELE UTILIZĂRII DERIVAȚILOR PURINICI
ÎN LIMITAREA OSTEONECROZEI MAXILARELOR
POST-ADMINISTRARE DE ANTIRESORBTIVE**

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ALEXANDRU BUCUR**

**Student-doctorand:
FARAJOLLAH NADER**

2025

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	3
Lista cu abrevieri și simboluri.....	4
Introducere.....	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	7
Capitolul 1. Considerații generale asupra tratamentului conservator al osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive.....	8
Capitolul 2. Principiile tratamentului antioxidant în procesele necrotice ale oaselor maxilare	17
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	24
Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	25
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării.....	27
Capitolul 5. Discuții.....	66
Capitolul 6. Concluzii și contribuții personale.....	97
Bibliografie.....	102

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate indexate *Clarivate Web of Science*

1. Farajollah N, Dincă OM, Vlădan GC, Niță T, Pădurariu LC, Bucur A. The impact of purine derivatives therapy for patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results from a pilot study. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 2024, 16(3):85-89

<https://doi.org/10.62610/rjor.2024.3.16.8>

<https://rjor.ro/the-impact-of-purine-derivatives-therapy-for-patients-with-medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-preliminary-results-from-a-pilot-study/>

2. Farajollah N, Dincă OM, Vlădan GC, Niță T, Pădurariu LC, Bucur A. The impact of purine derivatives therapy for patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results from a pilot study – the sequel. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 2024, 16(3):477-481

<https://doi.org/10.62610/rjor.2024.3.16.50>

<https://rjor.ro/the-impact-of-purine-derivatives-therapy-for-patients-with-medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-preliminary-results-from-a-pilot-study-the-sequel/>

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Introducere

În ciuda numeroaselor cercetări, etiopatogenia osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive rămâne incomplet cunoscută, implicând o interacțiune complexă între factori sistemici, locali și farmacologici. În acest context, unul dintre elementele fiziopatologice esențiale care a atras atenția comunității științifice în ultima decadă este implicarea stresului oxidativ în patogeneza osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive.

În cazul osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, este posibil ca acumularea de specii reactive de oxigen să contribuie la afectarea microcirculației osoase, inhibarea angiogenezei, scăderea activității osteoblastice și inducerea apoptozei osteocitelor, toate acestea conducând la necroză osoasă.

Din acest motiv, am considerat oportun să studiez medicația antioxidantă din categoria derivaților purinici ca potențială strategie terapeutică adjuvantă în osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, capabilă să reducă efectele negative ale stresului oxidativ și să favorizeze regenerarea țesutului osos.

Plecând de la ipoteza că terapia cu derivați purinici și vitamin E ar putea reprezenta nu doar o metodă de combatere a daunelor oxidative, ci și o componentă activă a regenerării tisulare și a homeostaziei osoase, am încercat prin cercetarea de față să stabilesc valoarea utilizării derivaților purinici în limitarea evoluției osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, considerând că această linie terapeutică ar putea fi integrată într-un plan terapeutic complex, care ar putea conduce la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la prevenirea complicațiilor severe asociate acestei redutabile afecțiuni.

În concluzie, ținând cont de impactul stresului oxidativ asupra homeostaziei osoase și asupra proceselor inflamatorii și regenerative locale, apreciez ca justificată investigarea riguroasă a eficacității și siguranței administrării derivaților purinici la pacienții cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, premise pentru dezvoltarea ulterioară a unor protocoale terapeutice susținute de dovezi științifice solide, care ar putea deschide noi perspective terapeutice într-o patologie în care opțiunile actuale sunt limitate și adesea ineficiente.

În **partea generală** a tezei au fost expuse cele mai recente date din literatura de specialitate, cu privire atât la principiile terapeutice actuale în abordarea osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, cât și la utilizarea agenților farmacologici antioxidanți. Obiectivul acestei părți a tezei este înțelegerea temei de cercetare și integrarea rezultatelor studiului original care a fost detaliat în partea specială a lucrării.

Capitolul 1 prezintă metodele terapeutice aplicate pacienților diagnosticați cu osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, în conformitate cu ghidul de practică elaborat de Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" și, respectiv de Asociația Americană a chirurgilor oro-maxilo-faciali (AAOMS).

Capitolul 2 abordează rolului stresului oxidativ și al speciilor reactive de oxigen în declanșarea și progresia osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, consemnând dovezile preclinice care susțin utilizarea antioxidanților din categoria derivaților purinici în osteonecroză și evidențiind necesitatea ca aplicarea acestora în context clinic să fie investigate științific.

Partea specială (originală) a tezei de doctorat expune rezultatele evaluării să analizeze diferențele semnificative statistic dintre un lot de pacienți supus terapiei convenționale recomandată prin ghidul de practică "*Algoritmul terapeutic la pacientii sub terapie antiresorbtivă/antiangiogenică*" [1] asociată cu administrarea unei combinații farmacologice de derivați purinici și vitamina E, respectiv un lot de control, în vederea identificării posibilelor beneficii clinice ale utilizării medicației antioxidante.

Capitolul 3: Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În contextul actual, unde tratamentele chirurgicale și medicamentoase se află într-o continuă adaptare la nevoile individuale ale pacientului, cercetarea mea urmărește să ofere date relevante pentru susținerea unei decizii terapeutice bazate pe dovezi.

De asemenea, studiul are ca scop identificarea factorilor de prognostic și a eventualelor corelații între stadiul bolii, comorbidități și evoluția simptomatică a osteonecrozei, într-un cadru clinic real, cu relevanță practică pentru managementul terapeutic.

Obiectivele principale ale cercetării doctorale:

1. compararea datelor epidemiologice (vârstă, sex, mediu de proveniență) între cele două loturi de pacienți diagnosticați cu al osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive;
2. Investigarea diferențelor în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei clinice și stadiul de evoluție inițial al osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive;
3. Identificarea posibilelor asocieri între stadiul osteonecrozei și răspunsul terapeutic, în funcție de tratamentul aplicat;
4. Analiza eventualelor corelații dintre cele mai frecvente comorbidități sistemice (diabet, hipertensiune arterială - HTA) și eficiența tratamentului osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive;
5. Evaluarea influenței terapiilor farmacologice asociate (antibiotice, corticosteroizi) în eficiența tratamentului osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive;
6. Formulare de recomandări privind algoritmul terapeutic eficient în al osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive.

Capitolul 4: Metodologia generală a cercetării

Studiul este de tip retrospectiv, analitic și comparativ, efectuat pe un lot de pacienți consecutivi diagnosticați cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, care s-au prezentat în perioada iulie 2022 – iulie 2024 la Spitalul Clinic de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială „Prof. Dr. Dan Theodorescu” din București, România.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalul Clinic de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială „Prof. Dr. Dan Theodorescu” (nr. 6030/28.07.2022) și a respectat principiile Declarației de la Helsinki privind etica în cercetarea medicală.

Grupul de studiu, format din 20 de pacienți, a inclus persoane tratate cu pentoxifilină (800 mg/zi) și vitamina E (1000 UI/zi), timp de șase luni.

Grupul de control, alcătuit din 157 de pacienți, a inclus persoane care nu au fost eligibile pentru terapia cu pentoxifilină și vitamina E.

Toți pacienții, indiferent de grup, au fost monitorizați prin evaluări regulate la o lună și la șase luni; pe parcursul perioadei de urmărire, s-au efectuat evaluări clinice și radiografice, iar vindecarea osoasă a fost apreciată în funcție de suprafața osului expus.

Capitolul 5: Rezultate [2,3]

Rezultate privind efectul clinic al tratamentului pentru cele două loturi de pacienți cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive

Se observă diferențe semnificative între cele două grupuri. În grupul de studiu, 100% dintre pacienți au înregistrat ameliorarea simptomelor, în timp ce în grupul de control, doar 6.57% au raportat îmbunătățirea simptomatică.

Diferențele sunt susținute de un test chi-pătrat cu o valoare extrem de semnificativă statistic ($p < 0.001$).

Distribuția proporțională a răspunsului terapeutic între cele două grupuri este evidentă, observându-se diferența netă între răspunsurile terapeutice observate pentru subiecții din cele două eșantioane.

Rezultate privind efectul clinic al tratamentului pentru cele două loturi de pacienți cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive în corelație cu stadiul evolutiv al afecțiunii

Au fost observate În grupul de studiu, 65.22% dintre pacienți se aflau în stadiul III (cel mai sever), comparativ cu doar 27.01% în grupul de control. Acest aspect este esențial pentru a sublinia faptul că, în ciuda unei severități mai mari a osteonecrozei în grupul de studiu, rezultatele clinice au fost net superioare.

Faptul că 100% dintre pacienții din grupul de studiu au înregistrat ameliorare simptomatică, în ciuda unei prevalențe mai mari a cazurilor clasificate în stadiul III de osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive, reprezintă o dovadă solidă în sprijinul eficienței terapeutice observată pe subiecții din eșantionul de studiu.

Evoluția pacienților în funcție de stadiul osteonecrozei (I, II, III) nu a prezentat diferențe semnificative statistic în grupul de control ($p = 0,4498$), majoritatea pacienților avînd o evoluție staționară, indiferent de stadiu, ceea ce sugerează că severitatea inițială a leziunii nu a influențat semnificativ direcția evoluției clinice.

Rezultate privind efectul clinic al tratamentului pentru cele două loturi de pacienți cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive în corelație cu parametrii epidemiologici

Se observă că între eficiența terapeutică și vârsta subiecților s-a evidențiat o corelație pozitivă moderată, semnificativă statistic în grupul de studiu, comparativ cu lotul de control..

Vârsta medie a pacienților a fost semnificativ mai mică în grupul de studiu (60.74 ani) comparativ cu grupul de control (67.29 ani), diferența fiind confirmată prin testul t Student ($p = 0.002$).

Rezultate privind efectul clinic al tratamentului pentru cele două loturi de pacienți cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive în corelație cu diabetul zaharat

Utilizând coeficienții de corelație Pearson pentru analiza relației dintre diabetul zaharat și tipul de terapie de care au beneficiat subiecții din cele două loturi de studiu, s-a observat o diferență marginal semnificativă statistic între cele două grupuri ($p = 0.0728$).

Distribuția evoluției clinice în funcție de prezența diabetului nu a prezentat diferențe semnificative în cadrul lotului de control ($p = 0,1178$).

Deși pacienții diabetici au avut un procent ușor mai ridicat de agravări (20%) comparativ cu cei non-diabetici (3,4%), dimensiunea mică a subgrupului diabetic din grupul de control ($n=10$) limitează validitatea observațiilor.

Rezultate privind efectul clinic al tratamentului pentru cele două loturi de pacienți cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive în corelație cu hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi se observă corelații semnificative statistic ($p = 0.0110$), cu eficiența tratamentului osteonecrozei maxilarlor post-administrare de antiresorbitive, diferențele fiind prezente în 54.74% din cazurile grupului de control și doar în 26.09% din cazurile grupului de studiu.

Rezultate privind efectul clinic al tratamentului pentru cele două loturi de pacienți cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbive în corelație cu antibioterapia

În cazul pacienților care au primit simultan antibioterapie empirică, există o diferență marginal semnificativă ($p = 0.0721$) între cele două loturi supuse investigației.

În cadrul lotului de control nu s-au identificat diferențe semnificative între pacienții care au primit sau nu antibioterapie ($p = 0,6760$).

Capitolul 6: Discuții

Raționamentul medical care m-a orientat spre investigarea efectului derivaților purinici în tratamentul pacienților diagnosticați cu osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive s-a bazat pe următoarele considerente:

- osteonecroza are de regulă o evoluție cronică, cu perioade de staționare a leziunilor;
- practicarea precoce a unor intervenții chirurgicale invazive crează condiții extinderea ariei de necroză;
- riscul chirurgical poate fi semnificativ la pacienții în vârstă, grevați de multiple comorbidități.

Ristow [4] 45 consideră că tratamentul conservator al osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive reprezintă o opțiune terapeutică în special în stadiile incipiente ale bolii (stadiile 0 și I), ca și în cazul pacienților care prezintă contraindicații pentru intervenții chirurgicale majore.

Conceptul de tratament conservator, după Albanese [5], se bazează pe premisa că osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive este o afecțiune cu o evoluție lentă, iar intervenția minim invazivă poate fi suficientă pentru a limita extinderea necrozei și a reduce complicațiile asociate.

Cavalcante și colab. [6] sugerează pe baza unui amplu review sistematic al literaturii de specialitate că tratamentul cu derivați purinici de tip pentoxifilin și vitamina E ar putea prezenta beneficii semnificative în gestionarea osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, în special în stadiile incipiente ale acestei afecțiuni cu evoluție severă.

Consider că un element esențial în logica administrării combinației medicamentoase dintre derivați purinici și vitamiana E este reprezentat de momentul introducerii în administrare pe parcursul evolutiv al osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbtive, așa cum susțin și *Owosho și colab.* [7].

Conform observațiilor lui *Dissard și colab.* [8] referitoare la algoritmul terapeutic individualizat în funcție de stadiul evolutiv al osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbtive, eficiența terapiei cu derivați purinici pare să fie substanțial mai mare în cazurile în care aceasta este instituită precoce.

Aceste date sunt concordante cu rezultatele pe care le-am obținut în cursul cercetării mele doctorale, astfel că se poate estima o ameliorare mai mare sub tratament medicamentos cu derivați purinici a cazurilor de osteonecroză maxilarelor post-administrare de antiresorbtive, înainte de apariția complicațiilor majore.

În ceea ce privește durata tratamentului cu derivați purinici în tratamentul osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbtive, pe baza rezultatelor obținute în urma desfășurării cercetării mele, consider că acest factor poate să influențeze definitiv evoluția afecțiunii, observându-se constant o tendință clară spre vindecare a leziunilor după administrarea derivaților purinici pentru o perioadă medie similară cu cea raportată de alți cercetători (4-6 luni), printre care amintesc pe *Fan și colab.* [9] sau pe *On și colab.* [10].

Substratul intim al acestui efect benefic al administrării derivaților purinici în îngrijirea pacienților diagnosticați cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbtive ar putea fi reprezentat de efectul farmacologic de tip vasodilatator și hemoreologic pe care îl prezintă pentoxifilinul (care exercită și acțiune moderată antiinflamatoare), suprapus cu impactul antioxidant potent manifestat de vitamin E, așa cum precizează *McLeod și colab.* [11].

Deși rezultatele din cercetarea mea arată obținerea ameliorării simptomatologiei pacienților cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbtive administrate parenteral, indiferent de stadiul evolutiv, informațiile disponibile în literatura de specialitate arată că în cazurile avansate de evoluție ale bolii rezultatele sunt mai puțin predictibile, iar intervenția chirurgicală rămâne de cele mai multe ori inevitabilă în majoritatea situațiilor, așa cum arată *Favia* [12].

În aceste condiții, este discutabilă considerarea acestei linii terapeutice ca opțiune de primă alegere sau doar ca o alternativă în situațiile în care tratamentul chirurgical nu poate fi realizat din cauza unor contraindicații.

Interpretarea rezultatelor obținute prin cercetarea personală și studiile pe care le-am consultat din literatura de specialitate disponibile la data redactării acestei teze de doctorat este grevată de discrepanțele metodologice majore de la un studiu la altul - reprezentate în principal de numărul redus al subiecților incluși în eșantioanele de studiu, lipsa randomizării și heterogenitatea protocolului de administrare a derivaților purinici – așa cum comentează *Colapinto* [13].

În acest sens, consider că sunt necesare multicentrice, cu design riguros, care să ia în calcul criterii clare de selecționare a pacienților, precum și evaluarea standardizată a răspunsului clinic, imagistic și molecular.

Totodată, este imperativă stabilirea unor indicatori obiectivi de răspuns - scoruri clinice, biomarkeri ai inflamației sistemice și metode imagistice funcționale.

Dintre efectele cu impact major ale înaintării în vârstă – așa cum remarcă *Burkhardt, Frisch* și *Bartl* [14]) – se evidențiază reducerea densității capilare osoase și a debitului sanguin local. Pe de altă parte, *Seeman* [15] susține că derivații purinici induc reducerea activității osteoblastelor și încetinirea proceselor de remodelare osoasă. În același timp, *Donato* [16] observă creșterea rigidității vasculare și alterarea funcției endoteliale, care pot reduce beneficiile vasodilatatoare ale derivaților purinici de tipul pentoxifilinei.

Din datele din literatura de specialitate rezultă faptul că indivizii vârstnici pot beneficia de tratamentul cu derivați purinici, în condițiile în care răspunsul terapeutic este mai lent și sunt necesare perioade de timp mai lungi de administrare. *Mozzati* [17] observă la pacienții vârstnici cu osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive o eficiență crescută a tratamentului cu derivați purinici în asociere cu vitamina E.

În schimb, la tineri, derivații purinici ar putea să fie utili în formele timpurii ale osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, reducând riscul de progresie spre fracturile în os patologic, așa cum afirmă *Nishii et al.* [18].

Este posibil că toleranța la derivații purinici poate fi influențată de vârsta pacientului, tratamentul fiind de regulă bine tolerat, cu risc minim de reacții adverse, în cazul adulților tineri.

Rezultatele studiului meu confirmă faptul că factorul vârstă influențează semnificativ statistic răspunsul la tratamentul cu derivați purinici, ceea ce explică răspunsul terapeutic mai rapid și mai intens observat la pacienții mai tineri, comparative cu cei în vârstă – care pot necesita o durată mai lungă de tratament și o supraveghere clinică atentă.

Adaptarea terapiei derivați purinici în tratamentul osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive în funcție de vârstă și de comorbidități este esențială pentru maximizarea eficienței și reducerea riscurilor.

Din datele prezentate reiese că vârsta influențează semnificativ atât disponibilitatea sistemică, cât și răspunsul clinic la derivații purinici utilizați în terapia osteonecrozei maxilarelor; consider că este esențială evaluarea funcției hepatice și a funcției renale înainte de inițierea tratamentului la pacienții în vârstă diagnosticați cu osteonecroză a maxilarelor post-antiresorbitive, putând fi necesară ajustarea dozelor terapeutice sau modificarea regimului de administrare, pentru a evita acumularea metaboliților și apariția reacțiilor adverse.

În studiul pe care l-am realizat, nu am identificat diferențe semnificative statistic între sexul biologic al pacienților și eficiența terapiei în osteonecroza maxilarelor post-antiresorbitive.

Cu toate acestea, rezultatele trebuie analizat cu precauție, întrucât este posibil ca în realitate eficiența terapeutică a derivaților purinici să nu fie omogenă în cele două categorii de pacienți; consider că este justificată individualizarea tratamentului cu pentoxifilină în funcție de sex; iar monitorizarea efectelor secundare trebuie făcută separat pe sexe.

Ionescu și colab. [19] arată că pacienții din mediul rural sunt mai susceptibili să abandoneze tratamentele de lungă durată, fie din lipsă de educație medicală, fie din constrângeri financiare.

Cu toate acestea, în eșantionul de studiu pe care l-am investigat, rezultatele clinice sunt superioare doar marginal semnificativ în favoarea pacienților din mediul urban, explicația putând fi data de complianța este mai mare și posibil întrucât tratamentul este bine monitorizat.

În ceea ce privește diferențele posibile de eficiență terapeutică, amintesc studiul lui *Popescu și colab.* [20], care susțin că pacienții tratați cu pentoxifilină în mediul urban au o rată globală de remisiune parțială dublă comparative cu cazurile provenite din mediul rural.

Pe baza acestor date, apreciez că disparitățile dintre mediul urban și rural influențează nu sunt esențiale pentru rezultatele tratamentului cu derivați purinici în abordarea osteonecrozei maxilarelor post-antiresorbitive.

Ținând cont de limitele studiului de față, legate în principal de eșantionare, evidențiez că există posibilitatea clivajului între cele două grupe populaționale, justificat de accesibilitatea mai redusă la serviciile medicale de specialitate, disponibilitatea scăzută a medicației și nivelul scăzut de educație sanitară – în cazul pacienților proveniți din mediul rural.

În ceea ce privește eficiența tratamentului combinat cu pentoxifilină și vitamina E în reducerea simptomatologiei și a extensiei leziunilor osteonecrotice, *Delanian și colab.* [21] au arătat că acest tratament a condus la o remisie clinică parțială sau completă în peste 70% din cazuri de osteoradionecroză, iar mecanismul de acțiune este extrapolabil și pentru osteonecroza maxilarelor post-antiresorbitive [22].

Un alt studiu retrospectiv efectuat de *Patel et al.* [23] a indicat o reducere a dimensiunii leziunii și o ameliorare semnificativă a simptomatologiei dureroase în cazul pacienților tratați cu derivați purinici de tipul pentoxifilinei, mai ales în leziunile mandibulare severe.

Se poate considera că având în vedere diferențele de vascularizație și metabolism osos, mandibula pare să beneficieze mai semnificativ de tratamentele care îmbunătățesc microcirculația.

În cazurile de osteonecroză localizată la mandibulă, pentoxifilina poate contribui la crearea unui mediu tisular mai favorabil regenerării și vindecării osoase.

În același timp, pentru localizarea osteonecrozei la maxilar, unde perfuzia tisulară este relativ mai bună, impactul terapiei cu pentoxifilină poate fi mai redus, dar rămâne justificat în cazurile refractare sau cu leziuni necrotice extinse.

Pritchett [24] afirmă că tratamentul cu derivați purinici poate reprezenta o opțiune terapeutică adjuvantă valoroasă în gestionarea osteonecrozei la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, datorită efectelor sale favorabile asupra microcirculației și inflamației.

Așa cum arată *Ward și Clissold*, citați de *Innoue* [25], derivații purinici de tipul pentoxifilinei acționează în principal prin creșterea flexibilității eritrocitare, prin reducerea vâscozității plasmatică și prin inhibarea agregării plachetare, favorizând astfel perfuzia microvasculară, inclusiv la nivelul țesutului osos.

Efectul antiinflamator este susținut de reducerea sintezei de citokine proinflamatorii, cum ar fi $\text{TNF-}\alpha$ și $\text{IL-1}\beta$, implicate în patogeneza inflamației cronice la pacienții diabetici, după cum afirmă *Skopinski și colab.* [26].

În studiul meu nu am identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții cu diabet zaharat incluși în grupul de studiu, respectiv lotul de control. În concluzie, utilizarea derivaților purinici trebuie adaptată individual la pacienții cu diabet zaharat, iar eficiența acestora pe termen lung în terapia osteonecrozei maxilarelor post-antiresorbitive necesită validare prin studii clinice controlate.

În condițiile în care microvascularizația osoasă este afectată, leziunile osteonecrotice evoluează, consecutive accentuării ischemiei locale, fenomen care poate fi contracarat prin administrarea de derivați purinici, care favorizează procesele de reparație osoasă, așa cum precizează *Kyrgidis* [27] și *Kerachian* [28].

În studiul meu am identificat existența unei diferențe semnificativă statistic între pacienții hipertensivi care au răspuns pozitiv la terapia cu derivați purinici, comparativ cu cei care nu au beneficiat de acest tip de regim medicamentos.

Sub rezerva faptului că în studiul meu nu am luat în considerare medicația antihipertensivă uzuală (datorită lipsei informațiilor cu privire la posibile interacțiuni cu derivații purinici), datele obținute demonstrează eficacitatea regimului medicamentos asociat pentoxifilină-vitamina E la pacienții cu stadii avansate de osteonecroză a maxilarelor, cel mai probabil prin îmbunătățirea perfuziei osoase și reducerea inflamației.

Deși rezultatele studiului meu, concordante cu observațiile din literatura de specialitate recentă, demonstrează efectul potențial benefic pe care îl au derivații purinici în tratamentul osteonecrozei maxilarelor post-antiresorbitive, prin îmbunătățirea perfuziei tisulare și prin reducerea inflamației locale, eficiența acestora ar putea să fie influențată de durata tratamentului cu antiresorbitive - aspect insuficient explorat de studiile disponibile la data actuală.

Cercetările au raportat că eficiența pentoxifilinei este mai pronunțată în stadiile incipiente ale osteonecrozei, când integritatea vasculară este încă parțial conservată, așa cum menționează *McLeod și Brennan* [29].

În studiul meu nu am stabilit diferențe semnificative statistic între cele două loturi, în raport cu durata tratamentului cu inhibitori de osteoclaste, administrat pe cale parenterală.

Marx, Cillo și Ulloa [30] au demonstrat faptul că markerii de turnover joacă un rol important în monitorizarea proceselor de resorbție osoasă, fiind utilizați frecvent în evaluarea riscului de complicații la pacienții cu osteonecroză a maxilarelor post-antiresorbitive; dintre

acești markeri, telopeptidul C-terminal (CTX), care reflectă nivelul de degradare a colagenului de tip I, este considerat un marker al resorbției osoase - valori scăzute pot sugera supresie excesivă a turnover-ului osos, iar valori crescute pot indica o activitate osteoclastică intensă.

Deși în lotul meu de studiu nu am identificat diferențe cu semnificație statistică, consider că monitorizarea CTX la 6–12 săptămâni după inițierea tratamentului poate oferi indicii utile privind evoluția osteonecrozei și răspunsul la terapia cu derivați purinici, putând ghida deciziile terapeutice și permite personalizarea tratamentului pacienților cu osteonecroză.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru definirea unui protocol standardizat de monitorizare a acestor markeri în contextul terapiei cu derivați purinici.

Capitolul 7: Concluzii și contribuții personale

1. Osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive este rezultatul unui dezechilibru profund în homeostazia osoasă, cu implicarea directă a stresului oxidativ ca factor patogenetic central; speciile reactive de oxigen contribuie semnificativ la disfuncția celulelor osoase și vasculare, facilitând instalarea necrozei.
2. Înțelegerea acestor mecanisme deschide noi direcții pentru prevenirea și managementul osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, prin abordări care vizează controlul stresului oxidativ. În acest context, utilizarea antioxidantilor din clasa derivaților purinici în asociere cu vitamin E poate fi luată în considerare pentru favorizarea regenerării osoase și reducerea extensiei necrozei.
3. Cercetarea pe care am întreprins-o asupra utilizării terapiei antioxidante cu derivați purinici în formele cronice de osteonecroză a maxilarelor refractare la tratamentul convențional indică o tendință favorabilă în ceea ce privește reducerea simptomatologiei dureroase și la stabilizarea leziunilor necrotice.

Cu toate că aceste rezultate sunt promițătoare, în lipsa unui protocol standardizat de administrare și a unor indicatori obiectivi de evaluare a răspunsului terapeutic, validarea eficienței terapiei cu derivați purinici necesită studii clinice randomizate de mari dimensiuni.

4. Studiul pe care l-am desfășurat a evidențiat că terapia cu derivați purinici în osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive prezintă eficiență variabilă în funcție de vârsta biologică a pacientului, dar sunt necesare cercetări suplimentare care să evalueze impactul

vârstei asupra răspunsului terapeutic și să permită personalizarea tratamentului în funcție de profilul biologic al pacientului.

5. Conform datelor documentate pe parcursul doctoratului, eficiența clinică a terapiei cu derivați purinici în osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive s-a dovedit a fi afectată de mediul de proveniență al pacientului, care poate fi influențat la rândul său de accesibilitatea tratamentului, monitorizarea evoluției clinice și de interacțiunea cu alte elemente ale regimului terapeutic.

6. Terapia cu derivați purinici poate reprezenta o alternativă terapeutică în tratamentul osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive la pacienții cu diabet zaharat, datorită potențialului acestora de a reduce stresul oxidativ și a răspunsului inflamator, precum și de a favoriza regenerarea tisulară; implementarea în practica clinică a terapiei cu derivați purinici la diabetici trebuie integrată într-o abordare multidisciplinară, ținând cont de necesitatea asigurării unui control riguros al glicemiei și de complexitatea comorbidităților asociate.

7. Eficiența terapiei cu derivați purinici la pacienții cu osteonecroză a maxilarelor post-administrare de antiresorbitive diagnosticați cu hipertensiune arterială deși reprezintă o ipoteză clinică fundamentată biologic, a fost insuficient validată în studiul meu, impunându-se studii ulterioare bazate pe explorarea sistematică a interacțiunii dintre terapia antihipertensivă, controlul tensiunii arteriale și răspunsul la tratamentul cu pentoxifilină.

8. Eficiența antibioterapiei în osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive este adesea limitată, mai ales în stadiile avansate, unde colonizarea microbiană este favorizată de prezența osului necrozat, greu penetrabil pentru antibiotice. Rezultatele cercetării de față conturează ideea de terapie multimodală, în care utilizarea sinergică a antibioticelor și antioxidanților din categoria derivaților purinici poate oferi rezultate superioare față de monoterapia antibiotică, fiind însă necesare studii clinice controlate de amploare pentru a stabili eficacitatea reală, dozele optime și momentul ideal de administrare a tratamentului antioxidant în acest context.

9. Tratatamentul cu derivați purinici (în asociere cu vitamina E) oferă un potențial terapeutic semnificativ în osteonecroza maxilarelor post-administrare de antiresorbitive ar trebui considerată ca o opțiune adjuvantă, utilizată complementar tratamentului standard recomandat de AAOMS pentru managementul stadiilor avansate de evoluție ale afecțiunii, în special în cazurile în care intervenția chirurgicală nu este fezabilă sau prezintă contraindicații de ordin general.

10. Deși dovezile aduse de cercetarea prezentă nu permit formularea unor recomandări ferme, rezultatele investigație științifice sugerează că această abordare ar putea contribui esențial la ameliorarea prognosticului osteonecrozei maxilarelor post-administrare de antiresorbitive, justificând continuarea cercetărilor în domeniu.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bucur A, Dincă O, Vlădan C. Algoritmul terapeutic la pacienții sub terapie antiresorbtivă/antiangiogenică. Clinica de Chirurgie OMF, UMFCU, 2019
2. Farajollah N, Dincă OM, Vlădan GC, Niță T, Pădurariu LC, Bucur A. The impact of purine derivatives therapy for patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results from a pilot study. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, 2024, 16(3):85-89
3. Farajollah N, Dincă OM, Vlădan GC, Niță T, Pădurariu LC, Bucur A. The impact of purine derivatives therapy for patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results from a pilot study – the sequel. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, 2024, 16(3):477-481
4. Ristow O., Rückschloß T., Müller M., Berger M., Kargus S., Pautke C., Engel M., Hoffmann J., Freudlsperger C. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. J. Cranio-Maxillofac. Surg. 2019;47:491–499.
5. Albanese M, Zotti F, Capocasale G, Bonetti S, Lonardi F, Nocini PF. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. Clin Exp Dent Res. 2020;6:512–518
6. Cavalcante RC, Tomasetti G (2020) Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. J Craniomaxillofac Surg 48(11):1080–1086
7. Owosho, A.A.; Estilo, C.L.; Huryn, J.M.; Yom, S.K. Pentoxifylline and Tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: An observational retrospective study of initial case series. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. 2016, 122, 455–459
8. Dissard, A.P.; Dang, N.; Barthelemy, I.; Delbet, C.; Puechmille, M.; Depeyre, A.; Pereira, B.; Martin, F.; Guillemin, F.; Biau, J.; et al. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. Laryngoscope 2020, 130, E559–E566
9. Fan, H., Kim, S.M., Cho, Y.J. et al. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. Biomater Res 18, 13 (2014)

10. On SW, Cho SW, Byun SH, Yang BE. Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 27, 10(5):680
11. McLeod NMH, Pratt CA, Mellor K, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012 Jan, 50(1):41-4
12. Favia, G.; Tempesta, A.; Limongelli, L.; Crincoli, V.; Maiorano, E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral. Dis.* 2018, 24, 238–242
13. Colapinto, G.; Goker, F.; Nocini, R.; Albanese, M.; Nocini, P.F.; Sembronio, S.; Argenta, F.; Robiony, M.; Del Fabbro, M. Outcomes of a Pharmacological Protocol with Pentoxifylline and Tocopherol for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Randomized Study on 202 Osteoporosis Patients. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4662
14. Burkhardt R, Frisch B, Bartl R. Reduction of osteoblasts and osteoclasts in aging human vertebrae. *Bone*. 1980;1(4):211–20.
15. Seeman E. Age-related bone loss and osteoporosis: mechanisms and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2131–6.
16. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018;123(7):825–48.
17. Mozzati M, Gallesio G. Use of pentoxifylline and tocopherol in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(1):34–41.
18. Nishii T, Sugano N, Miki H, et al. Does high-dose alendronate treatment prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443:273–9.
19. Ionescu, R., Dragomir, C., & Militaru, C. (2019). Barriers in oral healthcare access in rural communities in Romania. *Journal of Public Health Research*, 8(1), 35–42.
20. Popescu, A., Mureșan, M., & Ciucă, A. (2020). Accesul la servicii medicale stomatologice în mediul rural din România. *Revista Română de Medicină de Familie*, 22(3), 110–117
21. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol*. 2012;105(3):273–82.

22. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with pentoxifylline–tocopherol–clodronate combination (PENTOCLO): A phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):832–9.
23. Patel V, McLeod NMH, Rogers SN, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018;56(9):767–70.
24. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(386):173–8.
25. Inoue H, Takamori M, Shimoyama Y, Ishibashi H, Yamamoto S, Koshihara Y. Regulation by PGE2 of the production of interleukin-6, macrophage colony stimulating factor, and vascular endothelial growth factor in human synovial fibroblasts. *Br J Pharmacol*. 2002 May;136(2):287–95.
26. Skopinski P, Rogowski F, Duda K, et al. The effect of pentoxifylline on TNF- α and IL-1 production in patients with type 2 diabetes. *Int J Immunopharmacol*. 2004;24(3):557–63.
27. Kyrgidis A, Triaridis S, Vahtsevanos K. Pharmacologic management of osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2010;38(4):243–52.
28. Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(3–5):121–8.
29. McLeod NM, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(8):651–658.
30. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397–410.