

Znanje i stavovi studenata dentalne medicine o medikamentoznoj osteonekrozi čeljusti

Vučković, Borna

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:804965>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

OSIJEK

**Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studiji Dentalna
medicina**

Borna Vučković

**ZNANJE I STAVOVI STUDENATA
DENTALNE MEDICINE O
MEDIKAMENTOZNOJ OSTEONEKROZI
ČELJUSTI**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

OSIJEK

**Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studiji Dentalna
medicina**

Borna Vučković

**ZNANJE I STAVOVI STUDENATA
DENTALNE MEDICINE O
MEDIKAMENTOZNOJ OSTEONEKROZI
ČELJUSTI**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor: doc. dr. sc. Juraj Brozović, dr. med. dent.

Rad ima 28 stranica, 1 tablicu i 11 slika.

Lektor hrvatskog jezika: Katarina Kolaković, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Jasna Vujčić, mag. philol. angl. et mag. hist., viši predavač

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Dentalna medicina

Znanstvena grana: Oralna kirurgija

Zahvale

Hvala mentoru doc. dr. sc. Juraju Brozoviću, dr. med. dent. na stručnom i profesionalnom vodstvu te podršci.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji, ocu Predragu, majci Zdravki i bratu Hrvoju na bezuslovnoj ljubavi i podršci tijekom školovanja.

Zahvaljujem didi i baki te ostaloj široj obitelji na podršci.

Hvala djevojci Marieli na beskrajnoj ljubavi, riječima podrške i lijepim trenucima. Moja bolja polovica.

Hvala prijateljima i kolegama na nezaboravnim izlascima, a ponekad i učenju.

Hvala Kati na hitnom lektoriranju nedjeljom.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1. MRONJ	1
1.2. Povijesni razvoj MRONJ-a	1
1.3. Antiresorptivni lijekovi	2
1.3.1. Bisfosfonati	2
1.3.2. Denosumabi	3
1.4. Antiangiogeni lijekovi	4
1.5. Mehanizam nastanka MRONJ-a	5
1.6. Klasifikacija MRONJ-a	6
1.7. Liječenje MRONJ-a	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici	9
3.3. Metode	9
3.4. Statističke metode	9
4. REZULTATI	10
4.1. Podaci o ispitanicima	10
4.2. Znanja studenata o medikamentoznoj osteonekrozi čeljusti	11
4.3. Stavovi o postupanju i liječenju pacijenata s osteonekrozom uzrokovanom lijekovima	15
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČAK	22
7. SAŽETAK	23
8. SUMMARY	24
9. LITERATURA	26
10. ŽIVOTOPIS	29

1. UVOD

Osteonekroza čeljusti odumiranje je koštanog tkiva čeljusti praćeno bolovima i oticanjem, pomićnošću zuba i nastankom ogoljelih površina kosti na čeljusti što je praćeno simptomima infekcije. Može nastati spontano nakon vađenja zuba, trame, zraćenja u području glave i vrata (osteoradionekroza) te nakon intravenske primjene visoke doze bisfosfonata i denosumaba. Iako su MRONJ i antiresorptivni te antiangiogeni lijekovi blisko povezani, patofiziologija MRONJ-a je nepoznata. Pažljiva stomatološka priprema i upute o oralnoj higijeni mogu znaćajno smanjiti rizik nastanka osteonekroze čeljusti.

1.1. MRONJ

Medikamentozna osteonekroza čeljusti (MRONJ) defnirana je od strane Amerićke udruge oralnih i maksilofacijalnih kirurga (AAOMS) kao prisutnost izloženog područja kosti u maksilofacijalnoj regiji dulje od 8 tjedana u pacijenata lijećenih antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima, bez povijesti zraćenja i metastatskih bolesti. Javlja se kod ljudi koji su podvrgnuti intravenoznim apliciranjem velikih doza bisfosfonata i denosumaba, odnosno antiresorptivnih i antiangiogenih lijekova. Rizićna su skupina onkološki pacijenti podvrgnuti invazivnim stomatološkim zahvatima. (1, 2).

1.2. Povijesni razvoj MRONJ-a

BRONJ (engl. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*) i BAONJ (engl. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*) bili su prvotni nazivi koje su osmislili Amerićka udruuga oralnih i maksilofacijalnih kirurga te Amerićko udruženje stomatologa (ADA). Izrazi su korišćeni kratak period, a razlog odbacivanja temelji se na netoćnom smislu samih rijeći, odnosno nisu objašnjavale mehanizam stanja (3). Nekoliko istraživaa osmislilo je nazive poput avaskularna nekroza i osteohemonekroza koji također nisu u potpunosti toćni. Izraz BIONJ (engl. *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw*) korišćen je sve do 2014. godine kada AAOMS (engl. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) uspostavlja konaćan i toćniji naziv MRONJ (engl. *Medication-related Osteonecrosis of the Jaw*) koji se koristi i danas (4, 5).

Razlog tomu su mnogobrojna istraživanja koja su pokazala da bisfosfonati nisu jedini lijekovi koji mogu uzrokovati MRONJ, kao što se do tada mislilo. Pacijenti koji su bili na terapiji denosumabima, također antiresorptivnim lijekovima, razvili su isto patološko stanje kao i pacijenti na bisfosfonatnoj terapiji. Daljnjim istraživanjima, osim antiresorptivnih lijekova, uključeni su i antiangiogeni lijekovi (6).

1.3. Antiresorptivni lijekovi

Antiresorptivni lijekovi smanjuju razgradnju kosti suprimiranjem djelovanja osteoklasta. Aktivacija osteoklasta glavni je faktor za pojavu i razvoj koštanih metastaza što ih čini primarnom terapijskom metom (7, 8). U skupinu antiresorptivnih lijekova pripadaju bisfosfonati i denosumabi.

1.3.1. Bisfosfonati

Bisfosfonati analozi su pirofosfata, prirodnog inhibitora koštanog metabolizma. Sadržavaju dvije fosfatne skupine vezane na jedan atom ugljika. Imaju široku upotrebu u medicini, naročito u kirurgiji, ortopediji, hematologiji, onkologiji, endokrinologiji i reumatologiji. Odlaze se relativno brzo u kostima, u 24 – 48 sati, u nemetaboliziranom stabilnom obliku te se akumuliraju na mjestu mineralizacije kosti. Primjenjuju se peroralnim i parenteralnim putem. Unosom hrane dolazi do smanjenja biološke iskoristivosti, stoga su učinkovitiji nakon intravenske primjene. Ostvaruju dugoročnu retenciju u kostima te se izlučuju putem bubrega (2).

Peroralna primjena indicirana je kod osteoporoze, osteopenije, fibrozne displazije, Pagetove bolesti, osteogenesis imperfecta, kroničnog rekurentnog multifokalnog osteomijelitisa i kao prevencija kod heterotopičnih okoštavanja. Intravenski bisfosfonati sprječavaju rast i razvoj koštanih metastaza stimuliranjem prirodnih antitumorskih imunoloških mehanizama. Peroralni su bisfosfonati aledronatna, etidronatna, klodronatna, risedronatna, tiludronatna i ibandronatna kiselina. Intravenski su bisfosfonati pamidronatna, zoledronatna i klodronatna kiselina (1, 2).

Bisfosfonati se dijele na kemijske skupine prema abecednom redu bočnih lanaca (10, 11):

- bisfosfonati s heterocikličkim prstenom koji sadrži dušik
- bisfosfonati bez dušikovog supstituiranja
- bisfosfonati s piridinskim prstenom
- aminobisfosfonati
- aminobisfosfonati s dušikom.

Neželjene posljedice terapije bisfosfonatima najčešće se očituju kao promjena normalnog načina rada gornjeg probavnog sustava. Dolazi do pojave disfagije, gastritisa, erozije i ulkusa sluznice jednjaka, duodenitisa i drugih poremećaja. Moguće su smetnje gastrointestinalnog sustava poput mučnine i dispepsije te pojava boli u mišićima, kostima i zglobovima (2). Rjeđe se mogu pojaviti avaskularna nekroza sluznice te, kao najteža komplikacija, MRONJ. Bisfosfonati kontraindicirani su kod žena u trudnoći ili za vrijeme dojenja, kod bolesnika s niskom razinom kalcija u krvi te kod osoba s teškim bubrežnim bolestima (12). Većina pacijenata terapiju bi trebala uzimati od 3 do 5 godina, dok je moguće i produljenje terapije do 10 godina, Duljinu trajanja terapije određuje nadležni liječnik, a temelji se na općem medicinskom stanju pacijenta i faktorima rizika za prijelom. Primjena bisfosfonata dugotrajno povećava rizik nastanka neobičnih fraktura bedrene kosti. Stoga liječnik, da bi se smanjio dodatan rizik, može uvesti bisfosfonatne praznike ili bisfosfonatni odmor (engl. *drug holiday*) Odluka se temelji na određenim čimbenicima kao što su dob osobe, rezultati DXA (engl. *dual x-ray absorptimetry*) skeniranja, dosadašnji prijelomi te vjerojatnost pada i ozljede bolesnika. Prije bisfosfonatne terapije, potrebno je uzeti u obzir primarnu bolest, raširenost bolesti u kostima, očekivani životni vijek te vjerojatnost komplikacija (10, 11, 12).

1.3.2. Denosumabi

Denosumabi su monoklonalna antitijela usmjerena na RANK ligand. RANKL je protein koji potiče resorpciju kosti. Njegovom inhibicijom onemogućuje se stvaranje i očuvanje osteoklasta čime se povećava koštana masa. Koriste se za liječenje osteoporoze i različitih poremećaja povezanih s koštanim sustavom, kao što su multipli mijelom i koštane metastaze (13). Primjenom lijeka dolazi do inhibicije osteoklasta te povećanja gustoće kosti. Denosumab dolazi u obliku otopine koja se aplicira subkutano u nadlakticu, gornji dio bedra ili trbuh. Ne smije se aplicirati

intramuskularno i intravenozno. Akumulacija denosumaba u kostima nije prisutna, a učinak traje približno šest mjeseci (13, 14).

Indikacije za primjenu denosumaba (14):

- prevencija događaja povezanih sa skeletom
- gigantocelularni karcinom kostiju
- osteoporoza
- hiperkalcemija maligne bolesti
- osteoporoza izazvana glukokortikoidima
- gubitak koštane mase.

Kontraindikacije uključuju trudnoću, postojeću hiperkalcemiju i hipersenzibilnost na lijek. Denosumab se izlučuje putem retikuloendotelnog sustava uz bubrežnu filtraciju. Moguće su nuspojave u obliku kardiovaskularnih i endokrinih komplikacija, gastrointestinalnih i respiratornih smetnji te u rijetkim slučajevima infekcije (15, 16).

1.4. Antiangiogeni lijekovi

Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila u tkivima, čime je omogućeno lokalno širenje i metastaziranje karcinoma. Stoga se u onkološkoj terapiji koriste antiangiogeni lijekovi. Antiangiogeni lijekovi sprječavaju stvaranje novih krvnih žila čime postižu protutumorsko djelovanje. Otežano je cijeljenje, regeneracija i remodelacija kosti te postoji povećana sklonost infekciji. Vrste antiangiogenih lijekova koje se povezuju s MRONJ-om su inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta (anti-VEGF) i inhibitori tirozin kinaze (TKI) (16, 17). U skupinu antiangiogenih lijekova ubrajaju se bevacizumab (Avastin) i sunitinib (Sutent).

Bevacizumab je monoklonsko antitijelo koje inhibira angiogenezu blokirajući djelovanje faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF, engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*). Koristi se u liječenju karcinoma pluća, kolorektalnog karcinoma, karcinoma bubrežnih stanica, glioblastoma i raka vrata maternice. Kombinacijom bevacizumaba i drugih lijekova protiv karcinoma značajno se povećava stopa preživljavanja. Neželjeni se učinci mogu javiti u obliku glavobolje, krvarenja iz nosa, hipertenzije i bubrežnih komplikacija (18).

Sunitinib je inhibitor tirozin kinaze. Koristi se za liječenje karcinoma bubrežnih stanica i imatinib rezistentnog gastrointestinalnog stromalnog tumora (19). Dolaze u obliku kapsula i konzumiraju se peroralno. Nakon 6 do 12 sati postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi. Nuspojave se javljaju u obliku kašlja, gubitka daha, modrica i krvarenja, glavobolje i vrtoglavice, probavnih smetnji i drugih (20).

1.5. Mehanizam nastanka MRONJ-a

Mehanizam nastanka MRONJ-a nije u potpunosti objašnjen. Postoji nekoliko teorija zašto nastaje ciljano u čeljusti. Može se javiti kao posljedica različitih upala i infekcija te mikrotrauma. Izmijenjena remodelacija, inhibicija angiogeneze, mekotkivna toksičnost bisfosfonata, biofilm, mikrovaskularizacija mandibule, imunosupresija i deficijencija vitamina D također imaju utjecaj u nastanku MRONJ-a. Najrizičnija su skupina onkološki pacijenti (17).

1.6. Klasifikacija MRONJ-a

MRONJ je podijeljen u 4 stadija, od stadija 0 kojeg označavaju nespecifični klinički nalazi, radiografske promjene i simptomi do stadija 3 s najizraženijim simptomima poput progresije bolesti s izloženom i nekrotičnom kosti (Tablica 1).

Tablica 1. Stadiji MRONJ-a

Rizik — nema vidljive nekrotične kosti u pacijenata koji su bili liječeni oralnim ili intravenskim bisfosfonatima i drugim antiresorptivnim lijekovima
Stadij 0 — nema kliničkih dokaza nekrotične kosti, ali su nespecifični klinički nalazi, radiografske promjene i simptomi
Stadij 1 — izložena i nekrotična kost ili fistule koje vode do kosti kod pacijenata koji su asimptomatski i nemaju znakova infekcije
Stadij 2 — izložena i nekrotična kost ili fistule koje prodiru u kost povezane s infekcijom što se očituje bolom i eritemom u području izložene kosti s ili bez gnojne drenaže
Stadij 3 — izložena i nekrotična kost ili fistula koja vodi do kosti u bolesnika s boli, infekcijom i barem jednim od sljedećeg: izložena i nekrotična kost koja se proteže izvan područja alveolarne kosti (tj. donje granice i ramusa u donjoj čeljusti, u gornjoj čeljusti sinusa i zigome u maksili) što dovodi do patološkog prijeloma, ekstraoralne fistule, oroantralne ili oronazalne komunikacije ili osteolize koja se proteže do inferiorne granice mandibule ili dna sinusa

1.7. Liječenje MRONJ-a

Prevenција MRONJ-a i informiranost pacijenta ima velik utjecaj na daljnje razvijanje bolesti. Započinje spoznajom da pacijenti koji primaju antiresorptivnu terapiju mogu imati promijenjenu sposobnost koštanog zacjeljivanja rana što, također, može biti rizik za razvoj MRONJ-a. Slično drugim uobičajenim preventivnim strategijama u medicini i stomatologiji, pružatelji zdravstvenih usluga trebaju prepoznati važnost koordinirane njege zuba i predtretmana u smanjivanju rizika od ravoja MRONJ-a (23). Liječenje MRONJ-a otežano je predvidljivo zbog oslabljenog cijeljenja i smanjene angiogeneze. Ovisno o stadiju, liječenje se najčešće sastoji od svakodnevnog korištenja vodice za ispiranje usta, korištenja antibiotika za kontrolu infekcije te uklanjanja dijela oštećene kosti. Antibiotici koji se koriste pri liječenju MRONJ-a su penicilin, amoksicilin te amoksicilin sa dodatkom klavulanske kiseline i metronidazol. Kirurški tretman obuhvaća minimalno invazivne kirurške tehnike kao što su debridman i sekvestrektomija (22). Uznapredovala bolest dovodi do resekcija i spontanih fraktura.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Opći je cilj istraživanja ispitati znanja i stavove studenata završnih godina dentalne medicine o medikamentoznoj osteonekrozi čeljusti na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku.

Specifični ciljevi rada su:

- ispitati informiranost studenata u vidu procjene rizika od nastanka MRONJ-a
- ispitati znanje o antiresorptivnim i antiangiogenim lijekovima
- ispitati stavove o terapijskim postupcima kod MRONJ-a
- usporediti samoprocjenu studenata u prevenciji MRONJ-a s obzirom na godinu studija

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno na studentima Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku.

3.1. Ustroj studije

Diplomski rad napravljen je u obliku presječne studije (31).

3.2. Ispitanici

Ispitanici su bili studenti četvrte, pete i šeste godine Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku.

3.3. Metode

Istraživanje je provedeno tijekom kolovoza 2024. godine putem računalnog anonimnog anketnog upitnika korištenjem mrežne aplikacije „Microsoft Forms” (Microsoft Forms, Microsoft Inc. SAD). Upitnik se sastojao od 27 pitanja. Prva skupina pitanja odnosila se na demografske podatke (dob, spol, godina studija), druga skupina pitanja obuhvaćala je znanje i informiranost studenata o MRONJ-u, a treća skupina uključivala je stavove u postupanju kod takvih bolesnika. Validirana pitanja preuzeta su iz upitnika prethodnih publikacija vezanih za ovu temu (24, 26, 30). Javno su dostupni te je njihovo korištenje besplatno i pokriveno CC-BY licencom.

3.4. Statističke metode

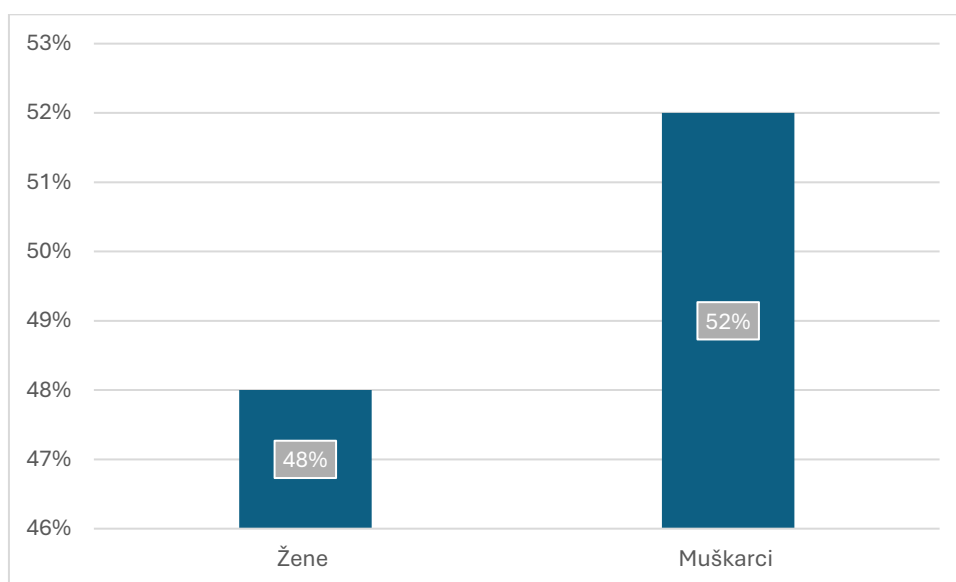
Prikupljeni podaci analizirani su u sklopu anketne platforme te je prikazana deskriptivna statistika na razini svih ispitanika i kod grupiranja ispitanika s obzirom na akademsku godinu. Dobiveni podaci su organizirani u tablične datoteke (Microsoft Excel, Microsoft Inc., SAD) i pripremljeni za statističku obradu. Razlike u samoprocjeni studenata u prevenciji i klasifikaciji MRONJ-a s obzirom na godine studija analizirane su testom proporcija korištenjem softverskog paketa IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) uz unaprijed određenu graničnu razinu signifikantnosti $P = 0,05$.

4. REZULTATI

U analizu podataka uključeni su samo valjani, potpuno ispunjeni anketni upitnici. Broj valjanih upitnika iznosio je 56.

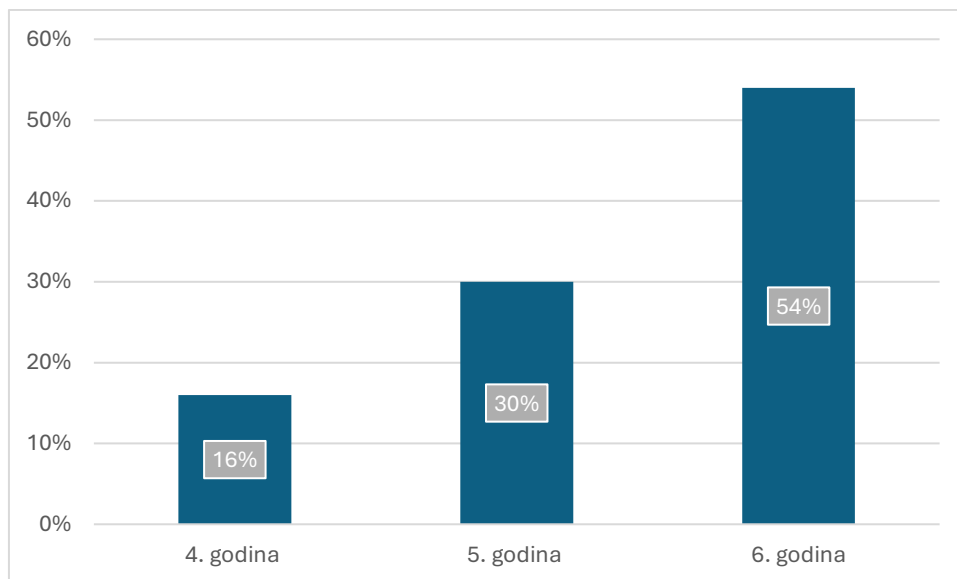
4.1. Podaci o ispitanicima

U istraživanju je sudjelovalo 56 ispitanika, od kojih je 27 bilo ženskog (48 %) i 29 muškog (52 %) spola (Slika 1).



Slika 1. Broj ispitanika

Najveći broj ispitanika pohađao je 6. godinu studija, njih 30 (54%). Sedamnaest ispitanika (30 %) pohađalo je 5. godinu studija, a na 4. godini studija anketni upitnik ispunilo je 9 ispitanika (16 %) (Slika 2).

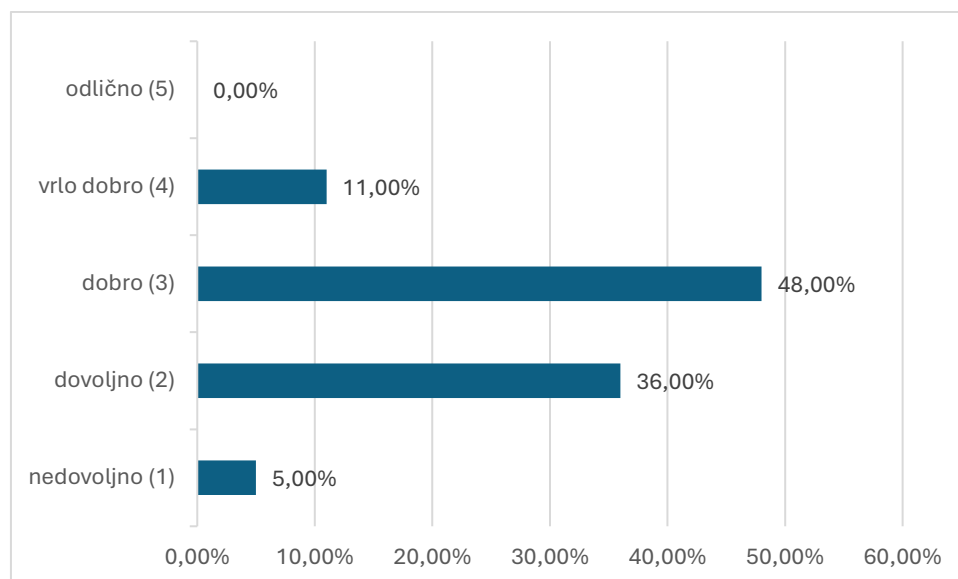


Slika 2. Godina studija ispitanika

Prosječna dob ispitanika iznosila je 24 godine. Najstariji ispitanik imao je 32 godine, a najmlađi je ispitanik imao 22 godine.

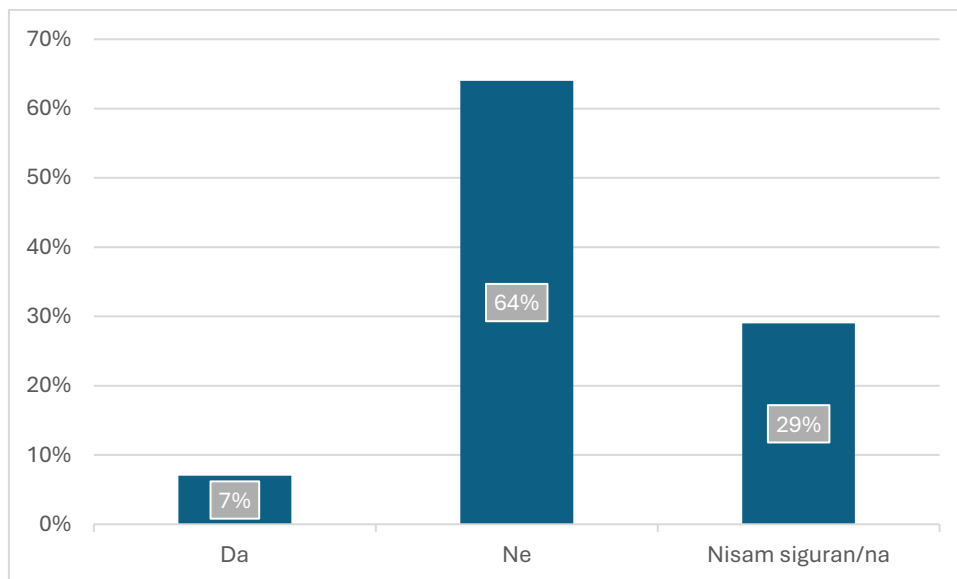
4.2. Znanja studenata o medikamentoznoj osteonekrozi čeljusti

Na pitanje o samoprocjeni znanja najveći broj ispitanika (48 %) odgovorio je s ocjenom dobar (3) (Slika 3).



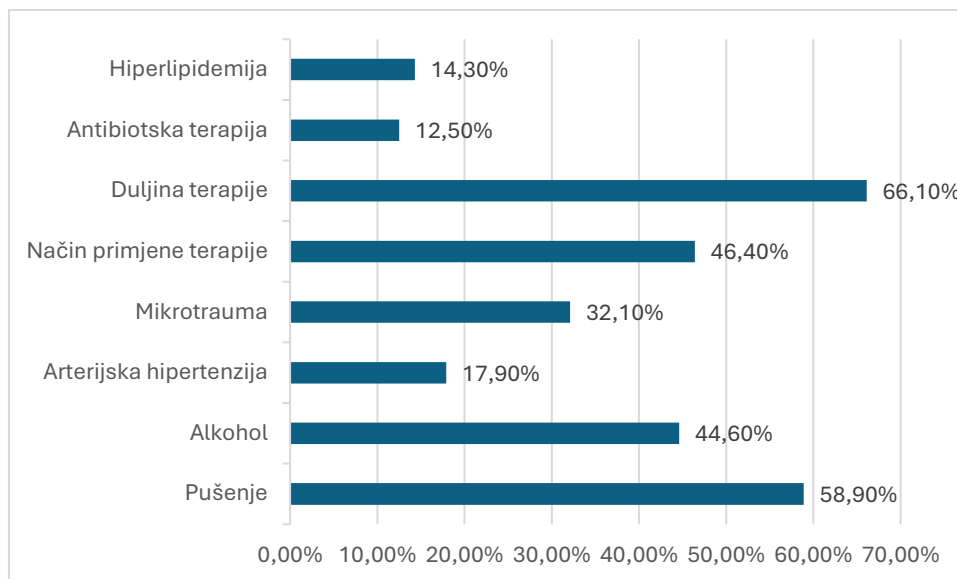
Slika 3. Samoprocjena znanja o MRONJ-u

Niti jedan ispitanik svoje znanje o MRONJ-u nije smatrao odličnim. Slijedila su pitanja o poznavanju bisfosfonata i njihovom uzrokovanju MRONJ-a, na koje je većina ispitanika (> 90 %) odgovorila potvrdno. Pitanje definicije MRONJ-a točno je odgovorilo samo 11 ispitanika (20 %) dok je najveći dio ispitanika, njih 23 (41 %), odgovorilo „nisam siguran/na”. Na pitanje ciljanih patologija kod terapije bisfosfonatima najviše ispitanika odabralo je osteoporozu i osteopeniju, njih 34 (61 %). Pitanje „Mogu li se izvoditi invazivni stomatološki zahvati tijekom intravenske terapije bisfosfonatima?” većina ispitanika (64 %) označila je negativno (Slika 4).



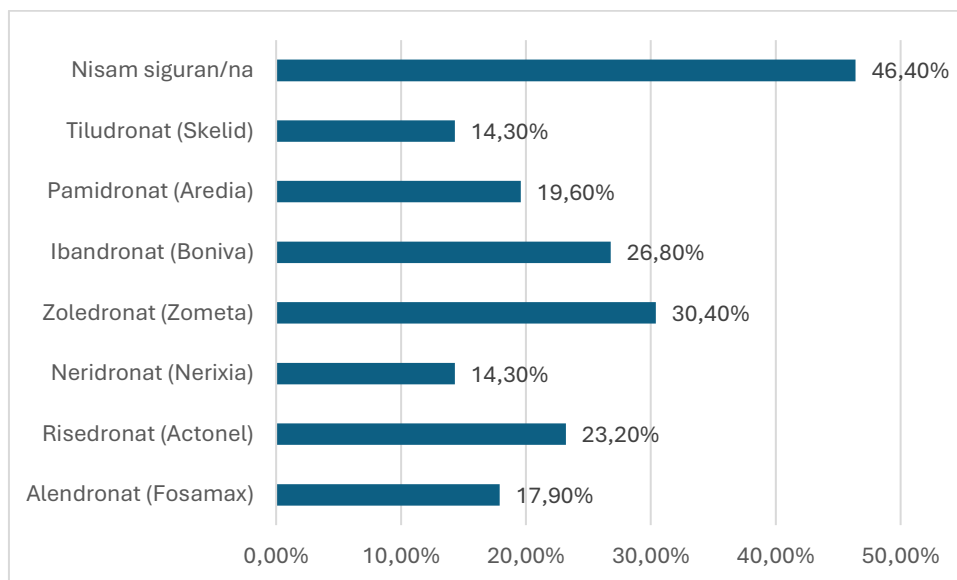
Slika 4. Mogu li se izvoditi invazivni stomatološki zahvati tijekom intravenske terapije bisfosfonatima?

Na pitanje glavnih komplikacija pri primjeni bisfosfonata, ispitanici su se najviše opredijelili za osteonekrozu čeljusti (80 %) te generalizirani parodontitis i gingivitis (34 %). Na pitanje „Trebali li prekinuti terapiju s bisfosfonatima prije obavljanja nekog invazivnog stomatološkog zahvata?“, ispitanici su bili poprilično podijeljeni u svojim odgovorima. Najviše ispitanika odabralo je da ovisi o načinu primjene bisfosfonata (39 %), dok je 17 ispitanika (30 %) odlučilo da ovisi o trajanju terapije. Petnaest ispitanika (27 %) odabralo je „nisam siguran/na“. Usljedilo je pitanje o riziku za nastanak komplikacija u usnoj šupljini. Ispitanici su i ovdje bili poprilično podijeljeni s tim da ih je najviše odabralo intravensku primjenu bisfosfonata (38 %). Slijede odgovori „nisam siguran/na“ koji odabire 14 ispitanika (25 %) te „peroralna primjena bisfosfonata“ s 10 ispitanika (18 %). „Neovisno o načinu primjene“ odgovorilo je 11 ispitanika (20 %). Na pitanje, koje ima više ponuđenih odgovora, „Koji su čimbenici rizika povezani s osteonekrozom čeljusti?“, najviše ispitanika odabralo je duljinu terapije i pušenje (Slika 5).

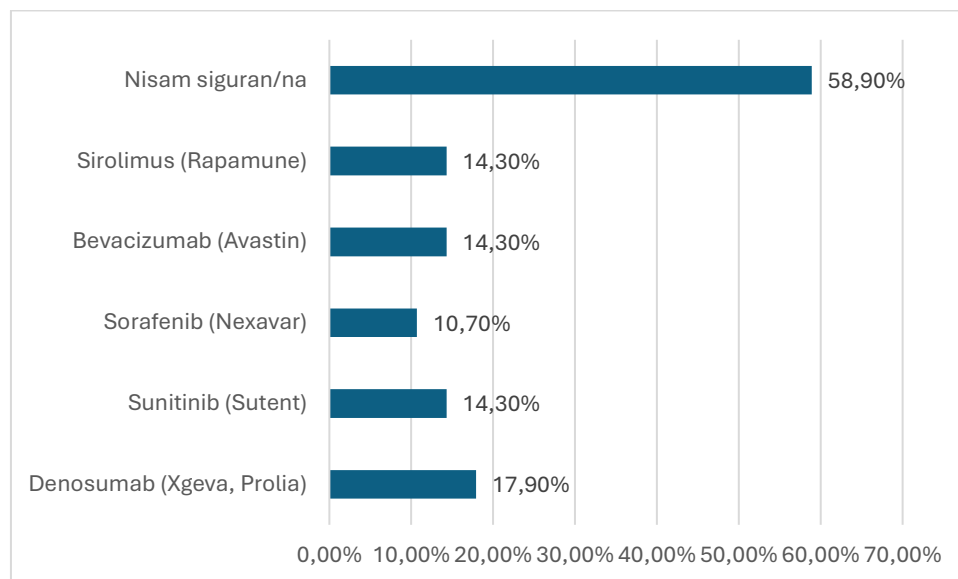


Slika 5. Rizični čimbenici povezani s osteonekrozom čeljusti

Na pitanja s više odgovora o aktivnim sastojcima i komercijalnim nazivima bisfosfonata te nekim drugim lijekovima koji uzrokuju osteonekrozu čeljusti, ispitanici su većinom odgovorali s “nisam siguran/na” (Slike 6, 7).



Slika 6. Poznavanje aktivnog sastojka i komercijalnog naziva bisfosfonata



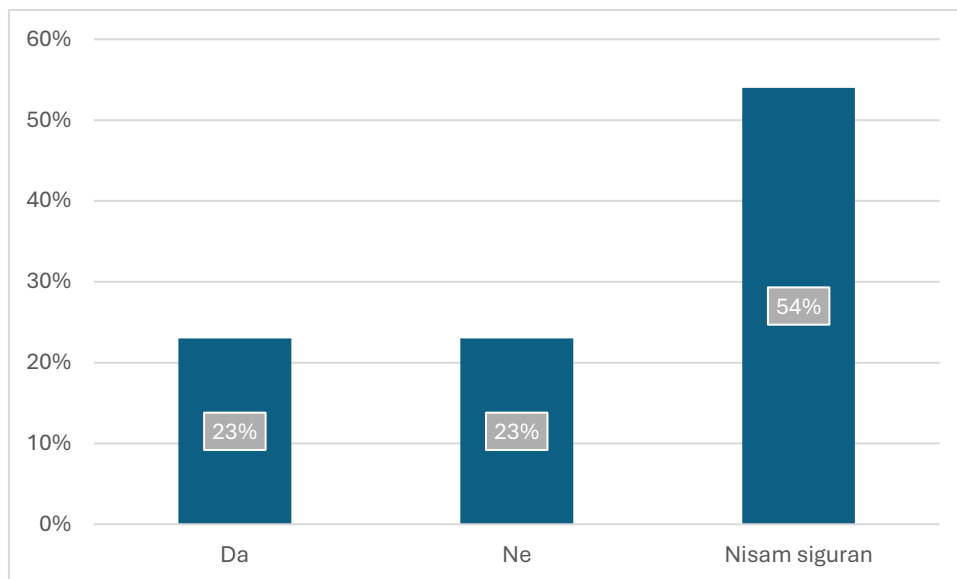
Slika 7. Poznavanje drugih lijekova koji djeluju na osteonekrozu čeljusti

Zadnje pitanje u vezi znanja studenata o MRONJ-u bilo je vezano za pojavu osteonekroze u maksili i mandibuli. Dvije trećine ispitanika odlučilo se za donju čeljusti dok je 8 ispitanika (14 %) odabralo maksilu. Petina ispitanika odabrala je podjedanko gornju i donju čeljust.

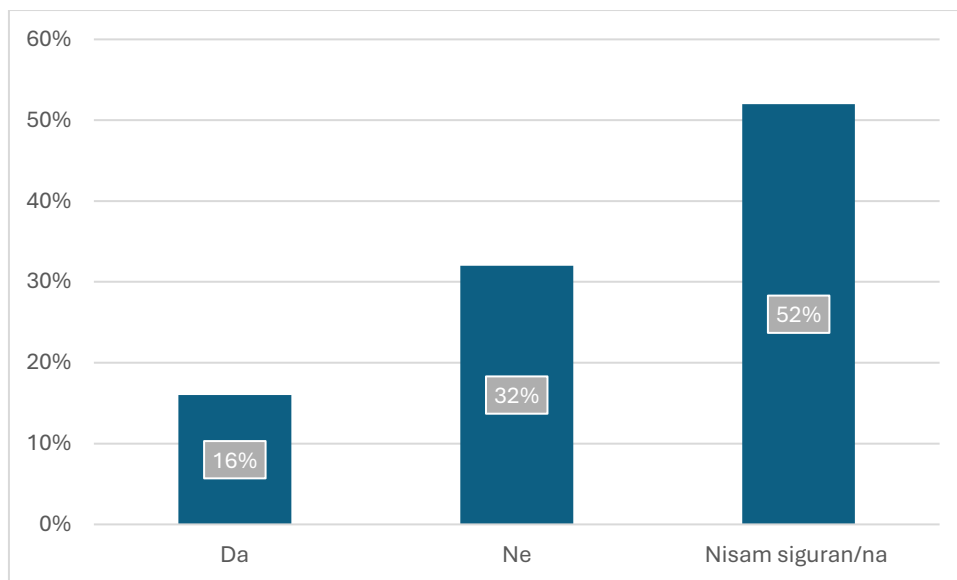
Klasifikacija osteonekroze uzrokovana lijekovima većini ispitanika nije bila poznata (63 %), a 21 ispitanik (37 %) upoznat je s klasifikacijom osteonekroze uzrokovane lijekovima.

4.3. Stavovi o postupanju i liječenju pacijenata s osteonekrozom uzrokovanom lijekovima

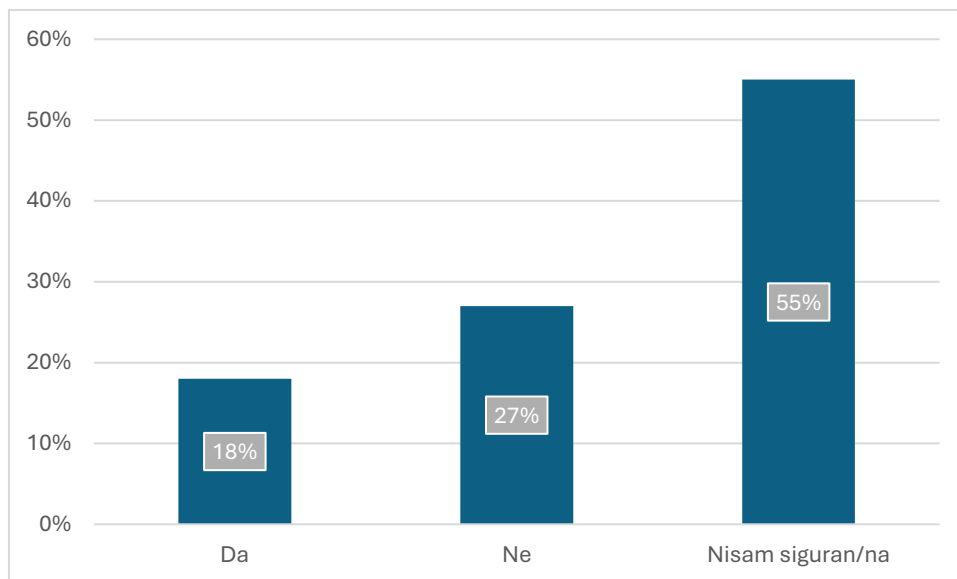
Sljedeće pitanje odnosilo se na vađenje zuba kod pacijenata koji uzimaju bisfosfonate gdje 43 ispitanika (73 %) smatra da je najbolje uputiti pacijenta specijalistu, dok je 11 ispitanika (20 %) odgovorilo „nisam siguran/na”. Sedam posto ispitanika odabralo je „izvaditi zub”. Na pitanja mogu li se invazivni stomatološki zahvati izvoditi na pacijentima koji uzimaju bisfosfonate manje od 4 godine bez faktora rizika, manje od 4 godine s faktorima rizika i duže od 4 godine, većina ispitanika (> 50 %) odgovorila je „nisam siguran/na” (Slike 8 - 10).



Slika 8. Mogu li se invazivni stomatološki zahvati izvoditi na pacijentima koji koriste oralne bisfosfonate manje od 4 godine bez faktora rizika?

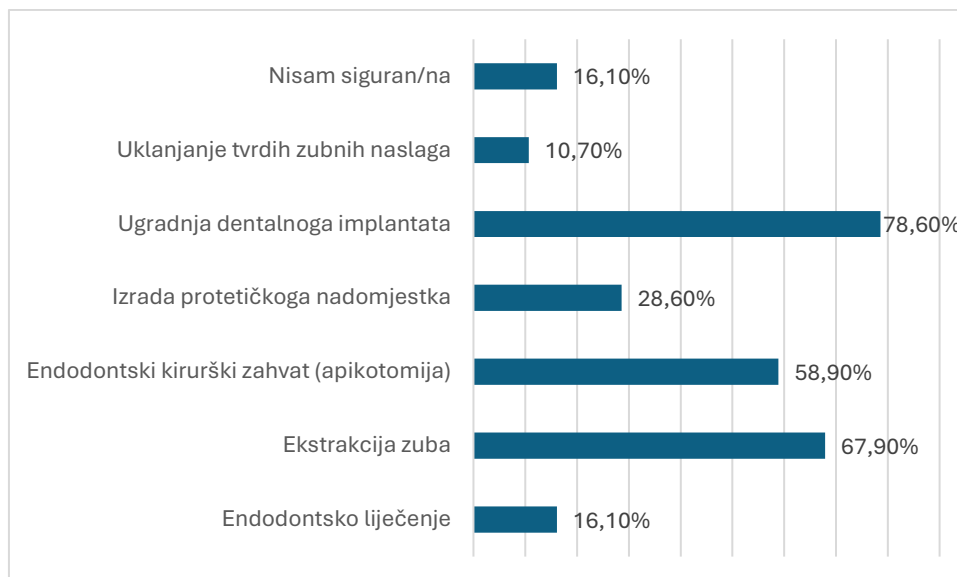


Slika 9. Mogu li se invazivni stomatološki zahvati izvoditi na pacijentima koji koriste oralne bisfosfonate manje od 4 godine sa faktorima rizika?



Slika 10. Mogu li se invazivni stomatološki zahvati izvoditi na pacijentima koji koriste oralne bisfosfonate duže od 4 godine?

Na pitanje koje ima više ponuđenih odgovora, a glasi “Koje stomatološke zahvate ne biste obavili bez prethodne konzultacije sa specijalistima, ako je pacijent primao ili je trenutačno na bisfosfonatnoj terapiji?”, najviše ispitanika odabralo je ugradnju dentalnog implantata i ekstrakciju zuba (Slika 11).



Slika 11. Stomatološki zahvati koje sudionici ne bi obavili bez prethodne konzultacije sa specijalistima, ako je pacijent primao ili je trenutačno na bisfosfonatnoj terapiji

Na pitanje „Jesu li sposobni procijeniti kada na pacijentu treba obaviti zahvat, a kada je bolje obratiti se specijalistu?“, čak 33 ispitanika (59 %) odgovorilo je negativno, dok su 23 ispitanika (41 %) odgovorila potvrdno. Test proporcija pokazao je značajnu razliku ($P < 0.05$) između ispitanika 4. i 5. godine te ispitanika 6. godine. Samo 6 ispitanika (23 %) 4. i 5. godine smatra da su sposobni procijeniti daljnje liječenje pacijenta, a 20 (77 %) smatra da nisu sposobni dati upute u liječenju MRONJ-a. S druge strane, više od pola ispitanika 6. godine (57 %) smatra da mogu procijeniti daljnje liječenje pacijenta, dok ih 13 (43 %) smatra da nisu sposobni odrediti daljnji tijek liječenja.

5. RASPRAVA

Medikamentozna osteonekroza čeljusti predstavlja složenu patološku promjenu koju karakteriziraju nekrotične zone kosti uzrokovane koštanim traumama u području usne šupljine (1, 17, 10). U istraživanju nad stomatolozima i studentima koje su proveli Rosella i sur. (26), Alghofaili i sur. (28), Escobedo i sur. (29) te Almousa i sur. (27), uočene su značajne razlike kod nekoliko pitanja povezanih sa znanjem i stavovima u liječenju MRONJ-a. Rosella i sur. (26) proveli su istraživanje 2017. godine gdje je sudjelovalo ukupno 98 ispitanika. Njih 95 % odgovorili su potvrdno na pitanje o poznavanju bisfosfonata. Neznatno manji broj ispitanika kod Escobedo i sur. (29) također je bio upoznat s bisfosfonatima (> 80 %), dok je u istraživanju Alghofaili i sur. (28) na pitanje o bisfosfonatima potvrdno odgovorilo tek 68 % ispitanika. U našem istraživanju, također je većina (> 90 %) ispitanika odgovorila potvrdno, što se podudara s rezultatima navedenih studija. Definicija AAOMS o MRONJ-u (23) bila je poznata tek manjoj skupini ispitanika u navedenim studijama, kao i u našem istraživanju gdje je tek 20 % ispitanika odgovorilo točno na postavljeno pitanje. Alghofaili i sur. (28) naveli su tek 22 % ispitanika s točnim odgovorom definicije MRONJ-a, dok je u istraživanju Almousa i sur. (27) ta brojka bila neznatno veća (28 %). U našem istraživanju samo petina ispitanika znala je točnu definiciju MRONJ-a što ukazuje na nedovoljnu informiranost o ovom kliničkom entitetu. Većina ispitanika završnih godina studija nije upoznata sa samom definicijom patološkog stanja što predstavlja problem u dijagnosticiranju bolesti, a u konačnici i samom liječenju (1, 3, 21, 23, 25). Važnost bisfosfonata u anamnezi također je slično percipirana u različitim studijama. U našem istraživanju 82 % ispitanika izjasnilo se potvrdno, dok u istraživanju Rosella i sur. (26) taj je broj nešto veći (94 %). Alghofaili i sur. (28) imali su manji broj potvrdnih odgovora (72 %). Ove razlike mogu se pokušati objasniti različitom fakultetskom nastavom, jer ona čini primarni izvor znanja studenata, te različitom izloženosti studenata problematici MRONJ-a. U istraživanjima većina ispitanika svjesna je utjecaja bisfosfonata na pacijente te mogućih posljedica (8, 9). Pitanje ciljanih patologija kod terapije bisfosfonatima rezultiralo je sličnim odgovorima. Rosella i sur. (26) naveli su osteoporozu, kao najčešći odgovor, (96 %) te koštane metastaze (72 %). Istraživanje Escobeda i sur. pokazalo je slične rezultate. Osteoporozu je bila najčešći odgovor (> 80 %) te koštane metastaze (45 %). U našem istraživanju najviše ispitanika također je odgovorilo osteoporozu (61 %) i koštane metastaze (45 %). Tek nekoliko studenata znala je patologije poput maligne hiperkalcemije i multiplog mijeloma u svim

istraživanjima što predstavlja prepreku pri ispravnom dijagnosticiranju MRONJ-a. Pitanje izvođenja invazivnih stomatoloških zahvata tijekom intravenske terapije bisfosfonatima pokazalo je slične odgovore u usporedbi s ostalim istraživanjima. Alghofaili i sur. (28) navode da > 50 % ispitanika ne bi liječilo pacijente tijekom intravenske terapije bisfosfonatima dok u našem istraživanju taj broj iznosi 64 %. Zabrinjavajuće je što određena skupina ispitanika nije znala da način primjene bisfosfonata utječe na daljnji plan terapije (37 %). Postoje literaturni navodi koji indiciraju provođenje liječenja minimalno 2 mjeseca nakon prekida terapije te da se ponovo ne uvodi 2 mjeseca nakon zahvata (17). Kod oralnih bisfosfonata, prema novim smjernicama, terapiju nije potrebno ukidati, uz iznimku ibandronata (50 mg / dan) koji se koristi za liječenje malignih bolesti (17). Odabir odgovora čimbenika rizika povezanih s osteonekrozom čeljusti podjednako je zastupljen u istraživanjima. Istraživanje koje su proveli Almousa i sur. (27) bilježi duhan (39 %) i duljinu terapije (43 %) kao najčešće odgovore. Rezultati su slični i u našem istraživanju, no zanimljivo je da je 66 % ispitanika odabralo duljinu terapije kao prvi odgovor dok je na drugom mjestu duhan s 59 %. Manji broj ispitanika odlučio se za način primjene terapije (46 %) što je poražavajuća činjenica s obzirom da intravenska primjena bisfosfonata predstavlja višestruko veći rizik za nastanak MRONJ-a (17, 28). Aktivni sastojak i komercijalni nazivi bisfosfonata bili se nepoznanica većini ispitanika. U ovom istraživanju, 46 % ispitanika nije znalo niti jedan aktivni sastojak i komercijalni naziv. U istraživanju Alghofaili i sur. (28) aktivni sastojak i komercijalni naziv lijeka nije znalo čak 54 % ispitanika, dok je u istraživanju Almousa i sur. (27) riječ o 39 % ispitanika (28, 29). Pacijenti tijekom anamneze najčešće ne govore ili nisu upoznati s terapijom te iznose samo komercijalni naziv što stvara problem doktoru dentalne medicine te dovodi do mogućeg krivog postupanja u liječenju. U ovom istraživanju ispitanici su najviše poznavali zoledronat (Zometa) s 30 % odgovora. Također Rosella i sur. (26) naveli su zoledronat kao aktivni sastojak poznat ispitanicima. U ostalim navedenim istraživanjima najviše ispitanika poznavalo je alendronat (Fosamax) (28, 29, 30). Negativni odgovori zabilježeni su i s ostalim lijekovima koji uzrokuju osteonekrozu. U ovom istraživanju, tek 10 ispitanika poznaje denosumab (Xgeva, Prolia), što je samo 18 % od ukupno ispunjenih anketnih upitnika. Almousa i sur. (27) navode kako polovina ispitanika nije znala niti jedan antiangiogeni lijek, dok je bevacizumab bio poznat manjem broju ispitanika kao i u ovom istraživanju (14 %) (28). Ovo može dovesti do sličnog problema kao s antiresorptivnim lijekovima, gdje zbog manjka znanja dolazi do smanjene sposobnosti dijagnosticiranja i samog liječenja pacijenta od strane doktora dentalne medicine. Na pitanje

„Mogu li se invazivni stomatološki zahvati izvoditi na pacijentima koji koriste oralne bisfosfonate manje od 4 godine bez faktora rizika?“ više od pola ispitanika nije bilo sigurno, a četvrtina ispitanika odgovorila je negativno. Samo 23 % zabilježilo je potvrđan odgovor. Suprotno ovome, u istraživanju Alghofaili i sur. (28), čak 51 % ispitanika zabilježilo je negativan, a samo 9 % potvrđan odgovor. Negativan odgovor na prethodno pitanje uzrokuje nepotrebno odgađanje zahvata te ukazuje na nedovoljnu upućenost u problematiku MRONJ-a. Na pitanje „Mogu li se invazivni stomatološki zahvati izvoditi na pacijentima koji koriste oralne bisfosfonate duže od 4 godine?“, 27 % ispitanika dalo je negativan odgovor. Literaturni navodi preporučuju kontaktiranje liječnika koji je propisao lijek te razmatranje „odmora od lijeka“ (engl. *drug holiday*), stoga nije poželjno izvoditi invazivne stomatološke zahvate (17). U istraživanju Alghofaili i sur. (28), 33 % ispitanika također je dalo negativan odgovor. Udio odgovora „nisam siguran/na“ u našem istraživanju bio je 55 %, dok u istraživanju Alghofaili i sur. (28) neutralan odgovor iznosio je 60 %. U našem istraživanju, test proporcija pokazao je značajnu razliku $P = 0.027$ između ispitanika 4. i 5. godine te ispitanika 6. godine kod pitanja sklonosti izvođenju stomatoloških tretmana na pacijentima koji koriste oralne bisfosfonate manje od 4 godine bez faktora rizika. U istraživanju Alhofaili i sur., ista analiza pokazala je značajnu razliku između studenata i stomatologa u Saudijskoj Arabiji. Slični rezultati ovih studija upućuju na nedostatnu educiranost o MRONJ-u, kako u studentskim, tako i u kliničarskim populacijama. Dodatni edukacijski naponi i istraživanja na ovu temu mogu pridonijeti prevenciji, indiciranju adekvatne terapije i planiranju liječenja u kliničkom okruženju.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Samo 20 % ispitanika poznaje točnu definiciju MRONJ-a
2. Najviše ispitanika, njih 82 % smatra da je važno pitati pacijente koriste li bisfosfonate
3. Više od 80 % ispitanika smatra da je osteonekroza čeljusti glavna komplikacija u oralnoj šupljini pri primjeni bisfosfonata
4. Kod gotovo 60 % ispitanika poznavanje antiangiogenih lijekova je nedostatno
5. Više od četvrtine ispitanika nije sigurno mogu li se izvoditi invazivni stomatološki zahvati tijekom intravenske terapije bisfosfonatima
6. Gotovo tri četvrtine ispitanika uputit će pacijenta na bisfosfonatnoj terapiji specijalistu ukoliko je potrebno vađenje zuba
7. Tri četvrtine ispitanika 4. i 5. godine smatra da nije sposobno procijeniti kada obaviti zahvat na pacijentu, a kada je bolje obratiti se specijalistu, dok više od pola ispitanika 6. godine smatra da je sposobno
8. Razina studija utjecala je na samoprocjenu studenata u prevenciji MRONJ-a

7. SAŽETAK

Cilj: Cilj istraživanja bio je ispitati znanja i stavove studenata završnih godina dentalne medicine o medikamentoznoj osteonekrozi čeljusti na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku te povezati ih s razinom studija.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno nad studentima četvrte, pete i šeste godine dentalne medicine na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku. Istraživanje je provedeno tijekom kolovoza 2024. godine putem računalnog anonimnog anketnog upitnika korištenjem mrežne aplikacije „Microsoft Forms” (Microsoft Forms, Microsoft Inc., SAD). Upitnik se sastojao od 27 pitanja. Prva skupina pitanja odnosila se na demografske podatke (dob, spol, godina studija), druga skupina pitanja obuhvaćala je znanje i informiranost studenata o MRONJ-u, a treća skupina uključivala je stavove u postupanju kod takvih bolesnika.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo 56 ispitanika. Većina ispitanika, njih 30 (54 %), pohađalo je 6. godinu studija. Više od 90 % ispitanika upoznato je s bisfosfonatima. Polovina ispitanika procjenila je svoje znanje o bisfosfonatima s ocjenom dobar (3). Osteonekrozu kao glavnu komplikaciju tijekom terapije bisfosfonatima navelo je 80 % ispitanika. Šezdeset i tri posto ispitanika nije upoznato s klasifikacijom MRONJ-a. Najviše ispitanika (> 60 %) navelo je ugradnju dentalnog implantata i vađenje zuba kao komplikacije koje ne bi obavili bez prethodne konzultacije sa specijalistima kod pacijenata na antiresorptivnoj terapiji. Više od polovine studenata nije bilo sigurno u indiciranju invazivnih stomatoloških zahvata kod pacijenata na peroralnoj terapiji bisfosfonatima. Razina studija utjecala je na samoprocjenu studenata u prevenciji MRONJ-a.

Zaključak: Studenti su bili upoznati s problemom medikamentozne osteonekroze čeljusti, no prikazali su manjkavo znanje na polju odgovarajuće prevencije i postupanja. Dodatni edukacijski naponi i istraživanja studentskih populacija potrebni su u svrhu poboljšanja prevencije MRONJ-a kod rizičnih skupina.

Ključne riječi: bisfosfonati, MRONJ, osteonekroza

8. SUMMARY

Dental students' knowledge and attitude towards medication related osteonecrosis of the jaw

Aim: The aim of the research was to examine the knowledge and attitudes of dental medicine final-year students about drug-induced osteonecrosis of the jaw at the Faculty of Dental Medicine and Health in Osijek, and to relate them to the level of study.

Respondents and methods: The research was conducted on students of the fourth, fifth and sixth year of dental medicine at the Faculty of Dental Medicine and Health in Osijek. The research was conducted during August 2024 through a computerized anonymous survey questionnaire using the online application "Microsoft Forms" (Microsoft Forms, Microsoft Inc., USA). The questionnaire consisted of 27 questions. The first group of questions was related to demographic data (age, gender, and year of study), the second group of questions included students' knowledge and information about MRONJ, and the third group included attitudes in the treatment of such patients.

Results: In the research participated 56 respondents. Most of the respondents, 30 of them (54 %), attended the 6th year of study. More than 90 % of respondents are familiar with bisphosphonates. Half of the respondents rated their knowledge about bisphosphonates as good (3). Osteonecrosis was cited as the main complication during bisphosphonate therapy by 80 % of respondents. Sixty-three percent of respondents are not familiar with the classification of MRONJ. The majority of respondents (> 60 %) indicated the installation of a dental implant and tooth extraction as complications that they would not perform without prior consultation with specialists in patients on antiresorptive therapy. More than half of the students were not confident in indicating invasive dental procedures in patients on oral bisphosphonate therapy. The level of studies influenced the self-assessment of students in the prevention of MRONJ.

Conclusion: The students were familiar with the problem of drug-induced osteonecrosis of the jaw, but showed insufficient knowledge in the field of appropriate prevention and treatment. Additional educational efforts and studies of student populations are needed in order to improve the prevention of MRONJ in risk groups.

Key words: bisphosphonates, MRONJ, osteonecrosis

9. LITERATURA

1. Goodman SB. Medication – Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Dostupno na adresi: <https://www.msmanuals.com/home/bone-joint-and-muscle-disorders/osteonecrosis/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-mronj>. Datum pristupa: 6. 8. 2024.
2. Brajdić D. Osteonekroza čeljusti povezana s lijekovima (MRONJ). Dostupno na adresi: https://www.sfzg.unizg.hr/_download/repository/Brajdic-6._god.-MRONJ_%281%29.pdf. Datum pristupa: 6. 8. 2024.
3. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19:162-67.
4. Sacco R, Calasans-Maia MD, Woolley J, Akintola O, de Almeida Barros Mourão CF, Moraschini V, i sur. 18 Years of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Research: Where Are We Now? — An Umbrella Review. *Applied Sciences.* 2021; 11:8818.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, i sur. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-56.
6. Ivković T. Protokoli liječenja medikamentozno uzrokovane osteonekroze čeljusti [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet; 2017.
7. Novak S. Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze. *Reumatizam* [Internet]. 2014;61(2):89-94. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/137904>. Datum pristupa: 20. 8. 2024.
8. Omrčen T. Bisfosfonati u liječenju koštanih metastaza. *Libri Oncologici* [Internet]. 2009;37(1-3):25-26. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/278785>. Datum pristupa: 20. 8. 2024.
9. Licata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci.* 1997;313:17-22.
10. Pralica N. Povezanost lijekova s rizikom nastanka osteonekroze čeljusti. [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet; 2018.

11. Kordić I. Osteonekroze čeljusti. [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet; 2022.
12. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18:529-55.
13. MedlinePlus, Denosumab Injection. Dostupno na adresi:
<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a610023.html>. Datum pristupa: 26. 8. 2024.
14. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:247-53.
15. DrugBank Online. Denosumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Dostupno na adresi: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06643>. Datum pristupa 1. 9. 2024.
16. Jiang A, Zhang Z, Qiu X, Guo Q. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review of pathogenesis hypothesis and therapy strategies. *Arch Toxicol.* 2024;98:689-708.
17. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: surgical or non-surgical treatment?. *Oral Dis.* 2018;24:238-42.
18. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, i sur. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017.
19. DrugBank Online. Sunitinib: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Dostupno na:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB01268>. Datum pristupa: 27. 8. 2024.
20. Demirtas L, Gürbüz M, Akbas EM, Tahirler H, Karatas O, Kemal Arslan Y. The Effects of Sunitinib in Healthy and Cisplatin-Induced Rats. *Chem Biodivers.* 2023;20:e202200704.
21. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus.* 2020;12:e6944.
22. Foundation of Oral Rehabilitation. MRONJ. Dostupno na:
<https://www.for.org/en/treat/treatment-guidelines/single-tooth/patient-assessment/risk-assessment/mronj>. Datum pristupa: 2. 9. 2024.
23. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80:920-943.

24. Bival S, Šimović L, Blažun A, Bergman L, Vražić D, Granić M. Dentists' Awareness of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (Risk Factors, Drugs, and Prevention) in the Republic of Croatia. *Acta Stomatol Croat.* 2023;57:121-132.
25. Han AL. The awareness and practice of dentists regarding medication-related osteonecrosis of the jaw and its prevention: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2021;21:155.
26. Rosella D, Papi P, Pompa G, Capogreco M, De Angelis F, Di Carlo S. Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Eur J Dent.* 2017;11:461-468.
27. Almousa MA, Alharbi GK, Alqahtani AS, Chachar Y, Alkadi L, Aboalela A. Dental practitioners' and students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Saudi Pharm J.* 2021;29:96-103.
28. Alghofaili MM, Mohsin SF, Nahari NM, Alkhalifah TS, Almazyad RK, Alsaegh MK. Knowledge of Dental Students and Practitioners About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in the Central Region of Saudi Arabia. *Cureus.* 2024;12;1:e52165.
29. Escobedo MF, García-Consuegra L, Gay S, Álvarez L, Olay S, Ascani G, i sur. Influence of the teaching program on the learning in knowledge and practice of osteonecrosis of the jaws produced by antiresorptives in dental students of the Principality of Asturias (Spain). *J Clin Exp Dent.* 2017;9:e1402-e1407.
30. Sereikaite G, Guzeviciene V, Peceliunaite G, Daugela P, Juodzbaly G. Assessment Results of Dental Students' Knowledge about Bisphosphonates and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Res* 2023;14:e3.
31. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.