



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής
Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Σοφία Στεφανίδου

Φεβρουάριος 2025

Θέμα

**Σχεδιασμός πρωτοκόλλου για μη-παρεμβατική μελέτη (μελέτη παρατήρησης)
για την αποτελεσματικότητα του Πλάσματος Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRP)
και του Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRF) στη θεραπεία των
κροταφογναθικών διαταραχών.**

Draft a protocol for a non-interventional (observational) study for the efficacy of
platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) for the treatment of
temporomandibular disorders.

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπουσα: Χρυσούλα Δοξάνη
Δεύτερος Επιβλέπων: Ιωάννης Στεφανίδης
Τρίτος Επιβλέπων: Ηλίας Ζιντζαράς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι κροταφογναθικές διαταραχές είναι μια ομάδα καταστάσεων που προκαλούν περιορισμό της λειτουργικότητας της γνάθου, πόνο και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών που πάσχουν από αυτές. Ένα μεγάλο φάσμα συντηρητικών, ελάχιστα επεμβατικών και χειρουργικών θεραπειών χρησιμοποιείται για την αντιμετώπισή τους.

Στόχοι: Σκοπός αυτής της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η παρουσίαση ενός πρωτοκόλλου μη-παρεμβατικής μελέτης με κύριο στόχο την εξέταση της αποτελεσματικότητας στην αύξηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος των ενδοαρθρικών ενέσεων Πλάσματος Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRP) και Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRF), στη θεραπεία δύο πολύ συχνών κροταφογναθικών διαταραχών, δηλαδή της οστεοαρθρίτιδας και της μετατόπισης δίσκου με συνοδές εκφυλιστικές αλλοιώσεις.

Μέθοδοι: Θα πραγματοποιηθεί προοπτική, πολυκεντρική, τριετούς διάρκειας μελέτη κοορτής σε δείγμα 205 ατόμων που πάσχουν από τις συγκεκριμένες κροταφογναθικές διαταραχές, τα οποία θα λάβουν ως θεραπεία ενδοαρθρικές ενέσεις είτε PRP είτε PRF. Κάθε συμμετέχων θα παρακολουθηθεί για διάστημα 12 μηνών.

Αποτελέσματα: Θα γίνει στατιστική ανάλυση του πρωτεύοντος και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, δηλαδή της μεταβολής της μέγιστης διάνοιξης του στόματος, της έντασης του πόνου και της έντασης των ήχων από την κροταφογναθική διάρθρωση. Επίσης θα γίνει ανάλυση υποομάδων με βάση το είδος της θεραπείας.

Συμπέρασμα: Θα απαντηθεί το ερώτημα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στη θεραπεία των κροταφογναθικών διαταραχών που εξετάζει η συγκεκριμένη μελέτη.

Λέξεις-Κλειδιά: κροταφογναθικές διαταραχές, κροταφογναθική διάρθρωση, οστεοαρθρίτιδα, μετατόπιση δίσκου, πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια, ενδοαρθρική ένεση

ABSTRACT

Introduction: Temporomandibular disorders are a group of conditions which cause functional limitation of the mandible, pain and degradation of the quality of life of patients suffering from them. A great spectrum of conservative, minimally-invasive and invasive procedures is used for their treatment.

Objectives: The aim of this master's dissertation is the presentation of a non-interventional study protocol the main objective of which will be the examination of the efficacy in maximum mouth opening of intra-articular injections of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF), for the treatment of two common temporomandibular disorders, namely those of osteoarthritis and disc displacement accompanied with degenerative lesions.

Methods: A prospective, multi-center, three year-long, cohort study will take place on 205 subjects who suffer from these specific temporomandibular disorders and who will be treated with intra-articular injections of either PRP or PRF. Every participant will be followed for 12 months.

Results: A statistical analysis of the primary and secondary endpoints, namely the change of maximum mouth opening, pain intensity and intensity of the temporomandibular joint's sounds, will be carried out. Furthermore, a sub-group analysis based on the kind of treatment will also be carried out.

Conclusion: The question regarding the efficacy of intra-articular injections of PRP and PRF in the treatment of the temporomandibular disorders examined in this study will be answered.

Keywords: temporomandibular disorders, temporomandibular joint, osteoarthritis, disc displacement, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, intra-articular injection

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I.	ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ	vi
II.	ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ	vii
III.	ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	viii
IV.	ΣΥΝΟΨΗ	ix
1.	ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	1
1.1	Ορισμός, περιγραφή και επιδημιολογία των Κροταφογναθικών Διαταραχών	1
1.2	Είδη θεραπειών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή τους	1
1.3	Χρήση των PRP και PRF για τη θεραπεία των Κροταφογναθικών Διαταραχών	1
1.3.1	Σε ποιες κατηγορίες των ΚΓΔ χρησιμοποιούνται	3
1.3.2	Σύντομη επισκόπηση μη-κλινικών μελετών	4
1.3.3	Σύντομη επισκόπηση κλινικών μελετών	5
2.	ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	7
2.1	Εκτίμηση οφέλους-κινδύνου	7
3.	ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	8
3.1	Πρωταρχικός στόχος	8
3.2	Δευτερεύοντες στόχοι	8
4.	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	9
4.1	Σύντομη επισκόπηση της μελέτης	9
4.2	Είδος θεραπείας και σχήμα	9
4.3	Τοποθεσία διεξαγωγής της μελέτης	9
4.4	Διάρκεια της μελέτης	9
4.5	Τυφλοποίηση	9
5.	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	9
5.1	Μέθοδοι εκτίμησης της αποτελεσματικότητας	9
5.1.1	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	10
5.1.2	Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	10
5.2	Μέθοδοι εκτίμησης της ασφάλειας	10
6.	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	10
6.1	Κριτήρια ένταξης	10
6.2	Κριτήρια αποκλεισμού	11

6.3 Μέθοδος στρατολόγησης συμμετεχόντων	11
6.4 Διαγνωστικά κριτήρια	11
6.5 Κριτήρια πρόωρης απόσυρσης από τη μελέτη	12
7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ	13
7.1 Παρασκευή και χορήγηση Πλάσματος Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRP)	13
7.2 Παρασκευή και χορήγηση Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRF)	13
7.3 Προηγηθείσα και συγχρηγούμενη θεραπεία	13
7.4. Συμμόρφωση στη θεραπεία	13
7.5. Θεραπεία διάσωσης	14
8. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ/ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	14
8.1 Διάγραμμα Ροής	14
8.2 Επίσκεψη ένταξης στη μελέτη	14
8.3 Περίοδος παρακολούθησης	15
8.3.1 Πίνακας γεγονότων	15
8.3.2 Ενδιάμεσες επισκέψεις στους 1 και 6 μήνες	15
8.3.3 Τελική επίσκεψη/Επίσκεψη στους 12 μήνες	16
8.4 Επίσκεψη εκτός προγράμματος	16
9. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ	16
9.1 Ανεπιθύμητο Συμβάν	16
9.2 Ανεπιθύμητη Ενέργεια/Αντίδραση	17
9.3 Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν ή Σοβαρή Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Αντίδραση	17
9.4 Απροσδόκητη Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Ενέργεια/Αντίδραση	17
9.5 Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων	17
9.6 Αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και ενεργειών	17
9.7 Παρακολούθηση συμμετέχοντος μετά από ανεπιθύμητο συμβάν	17
10. ΠΡΩΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	18
11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	18
11.1 Μέγεθος δείγματος	18
11.2 Στατιστική ανάλυση	18
11.2.1 Απόσυρση από τη μελέτη και ελλείποντα δεδομένα	18
11.2.2 Ανάλυση δεδομένων/αποτελεσμάτων	18

11.2.3 Ενδιάμεση ανάλυση	19
12. ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	19
12.1 Γενικές αρχές	19
12.2 Συγκατάθεση συμμετεχόντων μετά από ενημέρωση	19
12.3 Προστασία δεδομένων/απορρήτου	19
12.4 Επιτήρηση-επιθεώρηση	19
13. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	20
13.1 Καταχώρηση, διορθώσεις, αρχειοθέτηση	20
13.2 Πολιτική δημοσίευσης αποτελεσμάτων μελέτης	20
14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	20

I. ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

(Η σελίδα αυτή θα συμπληρωθεί όταν ολοκληρωθεί το πρωτόκολλο.)

II. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κύριος Ερευνητής

Ονοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

Email:

Υπεύθυνος εκ μέρους του χορηγού

Ονοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

Email:

Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ονοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

Email:

III. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΑΠΘ	Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
ΚΓΔ	Κροταφογναθική/ές Διαταραχή/ές
ΚΓΔΑ	Κροταφογναθική/ές Διάρθρωση/εις
ΚΓΔΑ-ΟΑ	Οστεοαρθρίτιδα της Κροταφογναθικής Διάρθρωσης
ΟΑ	Οστεοαρθρίτιδα
ΜΔΣ	Μέγιστη Διάνοιξη του Στόματος
ΑΕ	Ανεπιθύμητο Συμβάν (Adverse Event)
ΑΡ	Ανεπιθύμητη Ενέργεια/Αντίδραση (Adverse Reaction)
CBCT	Αξονική Τομογραφία Κώνου Δέσμης
CRF	Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (Case Report Form)
CT	Αξονική Τομογραφία
EQ VAS	EuroQol Visual Analogue Scale
HA	Υαλουρονικό Οξύ (Hyaluronic Acid)
ICF	Έντυπο Συγκατάθεσης μετά από Ενημέρωση (Informed Consent Form)
ID	Εσωτερική Αποδιοργάνωση (Internal Derangement)
IKDC	International Knee Documentation Committee
i-PRF	Ενέσιμη Μορφή Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (injectable Platelet-Rich Fibrin)
MRI	Μαγνητική Τομογραφία
ml	Χιλιοστόλιτρο
PPP	Πλάσμα Φτωχό σε Αιμοπετάλια (Platelet-Poor Plasma)
PRF	Ινώδες Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet-Rich Fibrin)
PRP	Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet-Rich Plasma)
rpm	Περιστροφές Ανά Λεπτό (Revolutions Per Minute)
SADR	Σοβαρή Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Αντίδραση (Serious Adverse Drug Reaction)
SAE	Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν (Serious Adverse Event)
SD	Τυπική Απόκλιση (Standard Deviation)
SOPs	Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας (Standard Operating Procedures)
VAS	Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analog Scale)

IV.ΣΥΝΟΨΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Μη-παρεμβατική μελέτη για την αποτελεσματικότητα του Πλάσματος Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRP) και του Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRF) στη θεραπεία των κροταφογναθικών διαταραχών
ΧΟΡΗΓΟΣ	XXXX
ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ	XXXX
ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Από τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ιδιαίτερα τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF ως ανεξάρτητων θεραπειών στην αντιμετώπιση των ΚΓΔ στις οποίες παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις, όπως η οστεοαρθρίτιδα και η μετατόπιση δίσκου με συνοδές εκφυλιστικές βλάβες. Η προοπτική μελέτη κοορτής που περιγράφει αυτό το πρωτόκολλο με στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στην αύξηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος, καθώς και στη μείωση του πόνου και της έντασης των θορύβων/ήχων από την ΚΓΔΑ, με ικανό δείγμα και για μεγάλο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών, θα συμβάλλει στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η μελέτη που θα πραγματοποιηθεί είναι μελέτη παρατήρησης στην οποία οι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία που χρησιμοποιείται ήδη στην καθημερινή κλινική πράξη. Στους ασθενείς δε θα γίνει καμία παρέμβαση, επομένως δε διατρέχουν κάποιο κίνδυνο από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Επιπλέον, το όφελος που μπορεί να προκύψει από αυτή τη μελέτη είναι μεγάλο. Τα αποτελέσματά της μπορούν να συμβάλλουν στον καθορισμό συγκεκριμένου πρωτοκόλλου όσον αφορά τη συχνότητα επανάληψης ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF για τη διατήρηση του θεραπευτικού τους αποτελέσματος όσον αφορά τη μέγιστη διάνοιξη του στόματος και τη μείωση του πόνου και των ήχων από την ΚΓΔΑ με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με ΚΓΔ. Έτσι, τα θετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται μ' αυτές τις ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες θα είναι τα μέγιστα δυνατά και με αυτόν τον τρόπο θα μπορούν να αποφεύγονται σε μεγαλύτερο βαθμό οι χειρουργικές τεχνικές.
ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΕΝΤΡΩΝ	4
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	205 άτομα
ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι να ερευνήσει την αποτελεσματικότητα της ελάχιστα επεμβατικής θεραπείας με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF στην αύξηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος (ΜΔΣ) ασθενών με ΚΓΔ και συγκεκριμένα με ΚΓΔΑ-ΟΑ ή με μετατόπιση δίσκου (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) που συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών δομών στους 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση).

	Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι: • Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στην αύξηση της ΜΔΣ των ασθενών στους 6 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση). • Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στη μείωση του πόνου που βιώνουν οι ασθενείς στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης. • Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στη μείωση των θορύβων που προέρχονται από την ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης. • Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων στην αύξηση της ΜΔΣ, τη μείωση της έντασης του πόνου και τη μείωση της έντασης των θορύβων από την ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης σε κάθε υποομάδα χωριστά (υποομάδα PRP, υποομάδα PRF) και σύγκριση μεταξύ των υποομάδων.
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ	• Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί είτε με ΚΓΔΑ-ΟΑ (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) είτε με μετατόπιση δίσκου (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) που συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών στοιχείων της ΚΓΔΑ. • Ασθενείς που θα υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF ανεξάρτητα από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. • Συμπτώματα πόνου από την ΚΓΔΑ ή/και θορύβων και περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος τουλάχιστον 2 μηνών. • Η διάγνωση να έχει επιβεβαιωθεί με απεικονιστική μέθοδο: αξονική τομογραφία για την ΚΓΔΑ-ΟΑ και μαγνητική τομογραφία για τη μετατόπιση δίσκου. • Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών. • Προθυμία και γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη.
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	• Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΚΓΔ διαφορετική της ΚΓΔΑ-ΟΑ ή της μετατόπισης δίσκου (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) που συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών στοιχείων της ΚΓΔΑ. • Ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ελάχιστα επεμβατική ή επεμβατική/ χειρουργική θεραπεία της ΚΓΔΑ ή της στοματικής και γναθοπροσωπικής περιοχής γενικότερα. • Ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

	• Ασθενείς με γνωστό ιστορικό συστηματικών διαταραχών: αιματολογικών ή φλεγμονώδους αιτιολογίας ή νευρολογικών ή ψυχικών ή μεταβολικών ή διαταραχών του συνδετικού ιστού. • Ασθενείς με γνωστό ιστορικό διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος ή σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων. • Ύπαρξη άλλων φλεγμονών στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. • Ιστορικό καρκίνου στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. • Εγκυμοσύνη και γαλουχία. • Ασθενείς με δυσκολία στη μετακίνηση λόγω απόστασης, διαμονής σε δυσπρόσιτη περιοχή ή κινητικών προβλημάτων.
ΠΡΩΤΟ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ (PRP)	Στη θεραπεία με PRP οι ασθενείς θα λαμβάνουν 3 ενδοαρθρικές ενέσεις: 3 δόσεις PRP του 1ml/δόση συνολικά, με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων. Στον ασθενή θα γίνει αιμοληψία για συλλογή 10ml περιφερικού αίματος, το οποίο αφού αναμιχθεί με 1ml κιτρικού νατρίου(3.8%) θα φυγοκεντρηθεί σε 1000rpm για 7 λεπτά. Το άνω στρώμα μαζί με τη λευκή στιβάδα (buffy coat) που περιέχει λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια, θα μεταφερθεί σε νέο σωληνάριο και θα γίνει δεύτερη φυγοκέντρηση σε 3000rpm για 10 λεπτά. Τα άνω 2/3 που είναι το PPP θα απορριφθούν, ενώ θα συλλεχθεί σε σύριγγα το κάτω 1/3 που αποτελεί το PRP. Με τη χρήση βελόνας 26-gauge θα γίνει ενδοαρθρική ένεση 1ml PRP στο άνω αρθρικό διάστημα της ΚΓΔΑ.
ΔΕΥΤΕΡΟ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ (PRF)	Στη θεραπεία με PRF οι ασθενείς θα λαμβάνουν ως θεραπεία δύο ενδοαρθρικές ενέσεις : 2 δόσεις i-PRF του 1ml/δόση συνολικά, με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων. Στον ασθενή θα γίνει αιμοληψία για συλλογή 10ml περιφερικού αίματος, το οποίο θα φυγοκεντρηθεί σε 700rpm για 3 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα θα γίνει συλλογή σε σύριγγα του άνω στρώματος το οποίο αποτελεί το i-PRF. Με τη χρήση βελόνας 26-gauge θα γίνει ενδοαρθρική ένεση 1ml i-PRF στο άνω αρθρικό διάστημα της ΚΓΔΑ.
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	12 μήνες
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	3 χρόνια
ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΣ ΚΑΙ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	Οι συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της μελέτης μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε μορφή συντηρητικής θεραπείας. Η υποβολή του συμμετέχοντα σε οποιαδήποτε μορφή συντηρητικής θεραπείας στο παρελθόν είναι επίσης αποδεκτή. Ωστόσο, αν κάποιος συμμετέχων κατά τη διάρκεια του 12μηνου χρονικού διαστήματος παρακολούθησής του υποβληθεί, μετά από οδηγία του ιατρού του, σε οποιαδήποτε ελάχιστα επεμβατική ή επεμβατική/χειρουργική θεραπεία, είτε στην ΚΓΔΑ είτε γενικότερα στην τραχηλοπροσωπική περιοχή, θα διακόπτεται η παρακολούθησή του και θα σταματά η συμμετοχή του στη μελέτη.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο • Η μεταβολή σε χιλιοστά (mm) της μέγιστης διάνοιξης του στόματος των ασθενών, η οποία υπολογίζεται ως η απόσταση μεταξύ των κοπτικών χειλέων των τομέων συμπεριλαμβανομένης της κατακόρυφης επικάλυψης στους τομείς, στους 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία • Η μεταβολή σε mm της ΜΔΣ των ασθενών στους 6 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση). • Η μεταβολή στην ένταση του πόνου που νιώθουν οι ασθενείς στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση), όπως αυτή θα υπολογιστεί με τη χρήση της 0-10 VAS. Στην κλίμακα αυτή το 0 αντιστοιχεί στο “καθόλου πόνος” και το 10 στο “ο μεγαλύτερης έντασης πόνος”. • Η μεταβολή στην ένταση των θορύβων/ήχων της ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση), όπως αυτή θα υπολογιστεί με τη χρήση μίας 0-3 υποκλίμακας στην οποία η κάθε τιμή θα αντιστοιχεί στα εξής: 0= καθόλου θόρυβος, 1=ελαφρύς θόρυβος, 2= θόρυβος που προκαλεί δυσφορία και 3= θόρυβος που γίνεται αντιληπτός από τρίτους και προκαλεί αξιοσημείωτη δυσφορία. • Η μεταβολή σε mm της ΜΔΣ, η μεταβολή στην κλίμακα VAS της έντασης του πόνου , η μεταβολή στην 0-3 υποκλίμακα της έντασης των θορύβων/ήχων στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης σε κάθε υποομάδα χωριστά (υποομάδα PRP, υποομάδα PRF) και η διαφορά σε mm της ΜΔΣ, η διαφορά στο αποτέλεσμα της VAS για την ένταση του πόνου και η διαφορά στο αποτέλεσμα της 0-3 υποκλίμακας για την ένταση των θορύβων μεταξύ των υποομάδων PRP και PRF στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης.
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	Για να εκτιμηθεί η ασφάλεια της θεραπείας με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF θα γίνει καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων/ενεργειών και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων/ενεργειών και θα περιγραφεί η συχνότητα εμφάνισής τους, καθώς και η σοβαρότητά τους.
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ Πλάνο ανάλυσης πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου	Για τη στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο SPSS version 29.0.0.0. Το επίπεδο σημαντικότητας $p\text{-value} < 0.05$ θα οριστεί ως στατιστικά σημαντικό. Στην ανάλυση των δεδομένων θα ακολουθηθεί η μέθοδος Intention to Treat Analysis. Για τα ελλείποντα δεδομένα, θα εφαρμοστεί η προσέγγιση last observation carried forward. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλαδή την εξέταση της μεταβολής της ΜΔΣ στους 12 μήνες (τιμή στην τελική επίσκεψη μείον τιμή αναφοράς στην επίσκεψη ένταξης) θα εφαρμοστεί paired samples t-test ή το μη παραμετρικό Wilcoxon test.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	Έχοντας υπόψη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, δηλαδή τη μεταβολή της ΜΔΣ, έγινε αναζήτηση στη βιβλιογραφία και βρέθηκε ότι η τυπική απόκλιση είναι της τάξεως του 6,67. Για να υπολογιστεί το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης της μεταβολής της ΜΔΣ με ακρίβεια $\pm 1\text{mm}$ (margin of error $\pm 1\text{mm}$) το μέγεθος του δείγματος πρέπει να είναι τουλάχιστον 171 άτομα. Αν συνυπολογιστεί και ένα ποσοστό απόσυρσης/αποχώρησης της τάξεως του 20%, το συνολικό δείγμα της μελέτης θα είναι 205 άτομα.
--------------------------------	--

1. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

1.1 Ορισμός, περιγραφή και επιδημιολογία των Κροταφογναθικών Διαταραχών

Ο όρος Κροταφογναθικές Διαταραχές (ΚΓΔ) αναφέρεται σε μία ομάδα καταστάσεων που επηρεάζουν τις κροταφογναθικές διαρθρώσεις (ΚΓΔΑ), τους μασητήριους μύες και τις σχετιζόμενες δομές (1)(2) και είναι ένα από τα πιο απαιτητικά κλινικά προβλήματα του πεδίου της στοματικής και γναθοπροσωπικής χειρουργικής όσον αφορά τη διάγνωση αλλά και την αντιμετώπισή του. (3) Οι ασθενείς με ΚΓΔ παρουσιάζουν ποικίλα σημεία και συμπτώματα, όπως αρθρικό ή/και μυϊκό πόνο, περιορισμό στη λειτουργία και στη διάνοιξη του στόματος, θορύβους από την άρθρωση, όπως κρότος και κριγμός, πονοκέφαλο και πόνο στο αυτί. (1)(4) Η αιτιολογία των ΚΓΔ είναι ένας συνδυασμός βιολογικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων (1), ενώ έχουν ενοχοποιηθεί το τραύμα λόγω συγκλεισιακών διαταραχών, η διαρκής και μη ισορροπημένη φόρτιση των ΚΓΔΑ, καθώς και παραλειτουργικές συνήθειες, όπως ο βρυγμός. (3)

Η παγκόσμια επίπτωσή τους είναι 34%, με μεγαλύτερη εμφάνιση σε άτομα ηλικίας 18-60 ετών, ενώ οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τους άνδρες, εκτός από την Ευρώπη όπου η κατανομή των ΚΓΔ είναι παρόμοια στα δύο φύλα. (5)(6) Με τον πόνο στη μέση να είναι η πρώτη, οι ΚΓΔ είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία πόνου και ανικανότητας λόγω μυοσκελετικών διαταραχών. (7) Συνεπώς, η θεραπεία των ΚΓΔ είναι εξαιρετικά σημαντική, γιατί έχουν σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών που πάσχουν από αυτές, καθώς περιορίζουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες και την ψυχοκοινωνική τους λειτουργικότητα (7) και οδηγούν σε χρόνια ανησυχία, πίεση και συμπτώματα κατάθλιψης. (8)

1.2 Είδη θεραπειών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή τους

Μη-επεμβατικές τεχνικές, όπως νάρθηκες σύγκλεισης/σταθεροποίησης, φυσιοθεραπεία, φαρμακευτική αγωγή με αντιφλεγμονώδη, εφαρμογές λέιζερ ή ακόμη και βελονισμός, χρησιμοποιούνται ως θεραπείες πρώτης επιλογής για την ανακούφιση των ασθενών με ΚΓΔ και για την αποκατάσταση του εύρους των κινήσεων της κάτω γνάθου. (9)(10) Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις παραπάνω συντηρητικές θεραπείες, εφαρμόζονται ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως ενδοαρθρικές ενέσεις {υαλουρονικού οξέος(ΗΑ), κορτικοστεροειδών ή παραγώνων/προϊόντων του αίματος}, αρθροκέντηση και αρθροσκόπηση (9) ή χειρουργικές επεμβάσεις, όπως χειρουργεία στο δίσκο (πλαστική), αρθροπλαστική και ολική αρθροπλαστική. (10)

1.3 Χρήση των PRP και PRF για τη θεραπεία των Κροταφογναθικών Διαταραχών

Το Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet-Rich Plasma, PRP) και το Ινώδες Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet-Rich Fibrin, PRF) είναι συμπυκνώματα αιμοπεταλίων, η χρήση των οποίων στη θεραπεία των ΚΓΔ άρχισε τα τελευταία χρόνια. (11)

Το PRP είναι ένα αιμοπεταλιακό συμπύκνωμα, το οποίο παρασκευάζεται με φυγοκέντρηση περιφερικού αίματος του ασθενούς και, όπως γίνεται αντιληπτό και από τον ίδιο τον όρο, περιέχει μεγάλη συγκέντρωση αιμοπεταλίων {5-7 φορές μεγαλύτερη από αυτή που απαντάται στο αίμα (3)}, αυξητικών παραγόντων (11), παραγόντων πήξης, κυτοκινών (3) και βιοενεργών μορίων. (12) Συγκεκριμένα, περιέχει επτά πρωτεϊνικούς αυξητικούς παράγοντες: τον επιθηλιακό αυξητικό παράγοντα (EGF), τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), δύο υποτύπους μετατρεπτικών αυξητικών παραγόντων (TGF1, TGF2) και τρεις υποτύπους αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από τα αιμοπετάλια. (13) Επίσης, περιέχει τις πρωτεΐνες ινώδες/ινική, φμπρονεκτίνη και βιτρονεκτίνη, γνωστές για την οστεοεπαγωγική τους δράση και τη συμμετοχή τους στη μετανάστευση επιθηλίου και συνδετικού ιστού (13). Επιπλέον, επάγει τη σύνθεση γλυκοζαμινογλυκάνης από τα χονδροκύτταρα και λειτουργεί ως ικρίωμα για τη μετανάστευση βλαστοκυττάρων. (14)(12). Έτσι το PRP επάγει την κυτταρική αναγέννηση και διεγείρει τον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την παραγωγή κολλαγόνου τύπου 1 και 2 και την αγγειογένεση με αποτέλεσμα την ταχύτερη ανάπλαση ιστών με χαμηλή επουλωτική ικανότητα. (3) Επίσης διεγείρει την παραγωγή ενδογενούς HA από τα αρθρικά κύτταρα, το οποίο λειτουργεί ως φυσικό λιπαντικό της άρθρωσης και συμβάλλει στη συντήρηση και τη σταθεροποίησή της. (11) Για την ενεργοποίηση των αδρανών αιμοπεταλίων του PRP, ώστε να απελευθερώσουν περισσότερους μεσολαβητές, προστίθεται συνήθως θρομβίνη ή ασβέστιο μετά την παρασκευή του.

Οι έρευνες έχουν δείξει πολλά οφέλη του PRP όπως αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριδιακή και αναλγητική δράση. (14) Αν και δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος ο τρόπος δράσης του PRP στην αντιμετώπιση των ΚΓΔ, φαίνεται πως συμβάλλει στην απελευθέρωση κυτοκινών με αντιφλεγμονώδη δράση, ώστε να εμποδιστεί η φλεγμονώδης απόκριση. (11)

Ωστόσο, η ποικιλοπλοκότητα των αιματολογικών προφίλ των ασθενών μπορεί να επηρεάσει την τελική σύσταση του PRP, ενώ οι διαφορές των πρωτοκόλλων φυγοκέντρησης που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του διαφοροποιούν τη συγκέντρωσή του σε αιμοπετάλια. (11) Επίσης υπάρχουν διαφορές στην περιεκτικότητά του σε λευκοκύτταρα και στον τύπο των αντιπηκτικών που χρησιμοποιούνται για την ενεργοποίησή του. Αυτές οι διαφοροποιήσεις στη σύσταση συνεπάγονται και διαφοροποιήσεις στην αποτελεσματικότητα του PRP. (15) Πιο συγκεκριμένα, τα λευκά αιμοσφαίρια, των οποίων η σύνθεση επάγεται από τα αιμοπετάλια, επάγουν καταβολικούς καταρράκτες, καθώς και την απελευθέρωση δεικτών φλεγμονής. Επομένως οι αναγεννητικές ιδιότητες του PRP εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την περιεκτικότητά του ή όχι σε λευκοκύτταρα.

Επίσης, τα αντιπηκτικά και οι ενεργοποιητές πήξης που προστίθενται στο PRP προκειμένου να ενεργοποιηθεί ο καταρράκτης της πήξης φαίνεται να καταστέλλουν την επουλωτική διαδικασία. (15) Αυτές λοιπόν οι διαφορές στη σύσταση, στις τεχνικές, αλλά και στον τρόπο εφαρμογής του PRP, εκτός του ότι επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά του όπως αναφέρθηκε παραπάνω, δυσκολεύουν επίσης τη σύγκριση μεταξύ των θεραπειών για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητάς τους με αποτέλεσμα να απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας έρευνες. (3)

Μειονέκτημα του PRP είναι οι επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσει, όπως η δημιουργία αντισωμάτων ενάντια στους παράγοντες πήξης V,XI ή στην ανθρώπινη θρομβίνη, όταν χρησιμοποιείται θρομβίνη προερχόμενη από βοοειδή, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διαταραχές της πήξης του αίματος. (11)(14) Αυτό σε συνδυασμό με την εργώδη διαδικασία που απαιτεί η παρασκευή του, καθιστούν δύσκολη τη χρήση του σε εξωτερικούς ασθενείς.

Την τελευταία δεκαετία έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σχετικά με την ενδοαρθρική έγχυση PRP σε ασθενείς με ΚΓΔ και τα αποτελέσματα ήταν θετικά. (15)

Το 2001 παρασκευάστηκε το PRF, ένα δεύτερης γενιάς συμπύκνωμα αιμοπεταλίων το οποίο είναι εύκολο στην εφαρμογή και με βελτιωμένη διείσδυση στους ιστούς ιδίως στην υγρή μορφή του. (16) Σε αντίθεση με το PRP, για το PRF δεν απαιτούνται αντιπηκτικά ή ενεργοποιητές πήξης κατά την παρασκευή του (17)(14) και αρκεί μόνο μία φυγοκέντρηση για την απόκτησή του. (11)

Η ενέσιμη μορφή Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (i-PRF) είναι μέχρι στιγμής η μόνη μορφή PRF που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ΚΓΔ. (11) Παρασκευάζεται με φυγοκέντρηση περιφερικού αίματος σε χαμηλή ταχύτητα και για σύντομο χρόνο. Με το τρόπο αυτό, το συμπύκνωμα είναι περισσότερο βιοενεργό, καθώς περιέχει μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και αυξάνεται η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων. (15)(17)(14) Συγκεκριμένα, το ισχυρό δίκτυο ινικής που περιέχει είναι αυτό το οποίο επιτρέπει την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων με αργό ρυθμό και το οποίο λειτουργεί ως ικρίωμα για την έναρξη της αγγειογένεσης. (14) Αποτέλεσμα αυτής της παρατεταμένης διάρκειας απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων είναι ότι η επουλωτική διαδικασία είναι συνεχής, κάτι στο οποίο πλεονεκτεί συγκριτικά με το PRP. (16) Έτσι ενισχύεται η άποψη ότι το i-PRF μπορεί να αποκαταστήσει την ενδοαρθρική ομοιοστάση. (14) Ένα ακόμη πλεονέκτημα του i-PRF σε σχέση με το PRP που έδειξε η μελέτη των Abd El Raouf et al. του 2019 (18)

είναι ότι υπερέχει όσον αφορά την οστεοχόνδρινη επιδιόρθωση και την αναγέννηση χόνδρου. Επίσης, κατά την παρασκευή του PRF δεν απαιτείται η προσθήκη εξωγενών ουσιών κι έτσι η χρήση του είναι ασφαλής χωρίς να υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων αντιδράσεων. (11) Με αυτό το συμπέρασμα συνάδει και η επισήμανση των Albilia et al. (14) οι οποίοι αναφέρουν πως σε όλη τη διάρκεια της μελέτης τους, που περιλάμβανε 37 ασθενείς (48 αρθρώσεις), δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα ή οξείες αρνητικές απαντήσεις ούτε κατά τη χορήγηση ούτε μετά από τις ενέσεις με i-PRF.

1.3.1 Σε ποιες κατηγορίες των ΚΓΔ χρησιμοποιούνται

Από τις θεραπείες που είναι διαθέσιμες για την αντιμετώπιση των ΚΓΔ οι ενδοαρθρικές ενέσεις των αυτόλογων προϊόντων του αίματος PRP και PRF λόγω των αναγεννητικών τους ικανοτήτων χρησιμοποιούνται συνήθως σε διαταραχές στις οποίες παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις του χόνδρου και του οστού. Οι δύο πιο συχνές από αυτές τις ΚΓΔ, αλλά και από το σύνολο των ΚΓΔ, είναι η Οστεοαρθρίτιδα της Κροταφογναθικής Διάρθρωσης (ΚΓΔΑ-OA) και η Μετατόπιση Δίσκου, που στη βιβλιογραφία συναντάται και ως Εσωτερική Αποδιοργάνωση (ID).

Η ΚΓΔΑ-OA απαντάται στο 8,9% του γενικού πληθυσμού (9), με επιπολασμό που φτάνει μέχρι και το 55,6% στους ασθενείς που πάσχουν από ΚΓΔ. (9) (19) (20) Πρόκειται για μία χρόνια εκφυλιστική νόσο που οδηγεί στη σταδιακή καταστροφή των αρθρικών επιφανειών των ανατομικών στοιχείων της ΚΓΔΑ. Παρατηρείται ποικίλλου βαθμού φλεγμονή στον αρθρικό υμένα (αρθροθυλακίτις), εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου (21), ενώ στον κόνδυλο της κάτω γνάθου εμφανίζονται αλλοιώσεις όπως επιπέδωση, διαβρώσεις, οστεοσκλήρυνση, σχηματισμός οστεόφυτων και διαυγάσεις κάτω από την αρθρική επιφάνεια. Τα πιο συνήθη συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΚΓΔΑ-OA είναι πόνος διάχυτος και διαρκής, ήχοι από την άρθρωση, μειωμένη διάνοιξη του στόματος και ευαισθησία στην ψηλάφηση των μυών. Η πιο πιθανή αιτία, αν και ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο, θεωρείται η υπερβολική μηχανική φόρτιση σε συνδυασμό με μειωμένη προσαρμοστική ικανότητα του ατόμου. (9)

Αλλοιώσεις οστεοαρθρίτιδας και διαταραχή της ομοιόστασης του χόνδρου παρατηρούνται και σε κάποιους ασθενείς με μετατόπιση δίσκου, (22) εξαιτίας και πάλι υπερβολικής φόρτισης, εκτεταμένης φθοράς και μειωμένης προσαρμοστικότητας. (9) Η Μετατόπιση Δίσκου είναι μία επίσης συχνή ΚΓΔ που απαντάται μέχρι και στο 44,2% των ασθενών που πάσχουν από ΚΓΔ (9), ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός της ID είναι περίπου 10%, με μεγαλύτερο επιπολασμό στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. (23) Όπως είναι γνωστό ο διάθρηος δίσκος έχει συγκεκριμένη θέση σε σχέση με τον κόνδυλο και την κροταφική γλήνη και ουσιαστικά διαιρεί την άρθρωση σε δύο επιμέρους μικρότερες αρθρώσεις: τη δισκοκροταφική και τη δισκοκονδυλική. (24) Έτσι παρατηρούνται δύο επιμέρους διαστήματα, το άνω το οποίο βρίσκεται μεταξύ κροταφικού οστού και διάθρηου δίσκου και το κάτω το οποίο βρίσκεται μεταξύ διάθρηου δίσκου και κονδύλου. Η λειτουργία του διάθρηου δίσκου είναι πολύ σημαντική καθώς συμβάλλει στην ομοιόμορφη κατανομή των δυνάμεων που δέχεται η άρθρωση (25) και εξομαλύνει τις ανωμαλίες που συναντώνται στις αρθρικές επιφάνειες. (24) Όμως σε παθολογικές καταστάσεις που αναφέρονται ως διαταραχές του δίσκου σύμφωνα με την ταξινόμηση των ΚΓΔ του Schiffman et al. το 2014 (7), αυτή η σχέση μεταξύ των ανατομικών στοιχείων της άρθρωσης διαταράσσεται. Έτσι παρατηρούνται οι παρακάτω περιπτώσεις:

- Μετατόπιση του δίσκου με ανάταξη: Υπάρχει μετατόπιση του δίσκου σε πιο πρόσθια θέση σε σχέση με την κεφαλή του κονδύλου όταν ο ασθενής έχει το στόμα κλειστό, ενώ στη διάνοιξη ο δίσκος παίρνει την φυσιολογική του θέση. Μπορεί να παρατηρείται και μετατόπιση του δίσκου προς τα έσω (medial) ή προς τα έξω (lateral).
- Μετατόπιση του δίσκου με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα: Υπάρχει μετατόπιση του δίσκου σε πιο πρόσθια θέση σε σχέση με την κεφαλή του κονδύλου όταν ο ασθενής έχει το στόμα κλειστό, ενώ στη διάνοιξη ο δίσκος περιοδικά/κατά διαλείμματα παίρνει την φυσιολογική του

θέση. Μπορεί να παρατηρείται και μετατόπιση του δίσκου προς τα έσω(medial) ή προς τα έξω(lateral).

- Μετατόπιση του δίσκου χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη: Υπάρχει μετατόπιση του δίσκου σε πιο πρόσθια θέση σε σχέση με την κεφαλή του κονδύλου όταν ο ασθενής έχει το στόμα κλειστό, ενώ ούτε στη διάνοιξη παρατηρείται ανάταξη του δίσκου. Μπορεί να παρατηρείται και μετατόπιση του δίσκου προς τα έσω(medial) ή προς τα έξω(lateral). Αυτή η διαταραχή συνδέεται με μειωμένη διάνοιξη του στόματος.
- Μετατόπιση του δίσκου χωρίς ανάταξη χωρίς περιορισμό στη διάνοιξη: Υπάρχει μετατόπιση του δίσκου σε πιο πρόσθια θέση σε σχέση με την κεφαλή του κονδύλου όταν ο ασθενής έχει το στόμα κλειστό, ενώ ούτε στη διάνοιξη παρατηρείται ανάταξη του δίσκου. Μπορεί να παρατηρείται και μετατόπιση του δίσκου προς τα έσω(medial) ή προς τα έξω(lateral). Αυτή η διαταραχή δε συνδέεται με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση των διαταραχών δίσκου και χαρακτηρίζεται από υψηλή ακρίβεια κι ευαισθησία. (25) Για τις αλλοιώσεις του οστού πολύ καλή απεικόνιση δίνει η αξονική τομογραφία (CT) και η πιο σύγχρονη αξονική τομογραφία κώνου δέσμης (CBCT) που έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής τα τελευταία χρόνια λόγω της υψηλής της ανάλυσης, της σχετικά χαμηλής δόσης ακτινοβολίας που παίρνει ο ασθενής, καθώς και του χαμηλού της κόστους.

Αν και δεν έχει αποδειχθεί, φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δύο διαταραχών, δηλαδή της οστεοαρθρίτιδας και της μετατόπισης δίσκου, καθώς σε μερικούς ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα προηγείται η διαταραχή της μετατόπισης δίσκου. (9)

1.3.2 Σύντομη επισκόπηση μη-κλινικών μελετών

Όσον αφορά τη χρήση του PRP σε εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων (μη συστηματικές), ήδη από το 2009 έχουμε τη δημοσίευση της μη-κλινικής μελέτης σε κουνέλια των Saito et al. (26) που εξετάζει την ενδοαρθρική χορήγηση PRP με βιοδιασπώμενες μικροσφαίρες υδρογέλης ζελατίνης, με σκοπό την πρόληψη της εξέλιξης της οστεοαρθρίτιδας στην άρθρωση του γόνατος. Στα κουνέλια έγινε διατομή του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου και μετά από τέσσερις (4) εβδομάδες ακολούθησε η χορήγηση δύο δόσεων PRP με μεσοδιάστημα τριών (3) εβδομάδων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ενδοαρθρικές ενέσεις PRP κατέστειλαν σημαντικά την εξέλιξη της ΟΑ ενδεχομένως μέσω της σταδιακής απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων που περιέχονται στο PRP, οι οποίοι ενεργοποίησαν τον μεταβολισμό της μεσοκυττάριας ουσίας του χόνδρου.

Δημοσιευμένες μελέτες, οι οποίες να αναφέρονται στην ΚΓΔΑ, συναντώνται αργότερα στη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο δημοσιευμένες μη-κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τον έλεγχο της αναγέννησης του χόνδρου και του οστού μετά από σκόπιμα προκαλούμενες βλάβες για τις ανάγκες του πειράματος. Έτσι το 2014 οι Kütük et al. (27) δημοσιεύουν την πρώτη μη-κλινική μελέτη σε κουνέλια που αφορά τη χρήση του PRP σε εκφυλιστικές παθήσεις της ΚΓΔΑ. Συγκεκριμένα, μελέτησαν την επίδραση του PRP στην επιδιόρθωση ινοχόνδρου, χόνδρου και οστού στην ΚΓΔΑ, με σκοπό την ενδεχόμενη χρήση του PRP στη θεραπεία της ΚΓΔΑ-ΟΑ. Η δοκιμή αυτή έδειξε ότι το PRP έχει δυνητικά ωφέλιμα αποτελέσματα στην οστική αναγέννηση σε πειραματικά προκαλούμενες σοβαρές εκφυλιστικές βλάβες της ΚΓΔΑ σε κουνέλια.

Η δεύτερη μη-κλινική μελέτη δημοσιεύτηκε το 2019 από τους Coskun et al. (28) και ερευνήθηκε η επίδραση του PRP στην επούλωση τραύματος του χόνδρου της ΚΓΔΑ. Σε 16 κουνέλια Νέας Ζηλανδίας προκλήθηκε οστεοαρθρίτιδα αμφοτερόπλευρα με έγχυση μονο-ιωδοοξικού νατρίου στις ΚΓΔΑ. Στη συνέχεια, μετά από τέσσερις (4) εβδομάδες, εγχύθηκαν 3 δόσεις PRP (με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας) στη δεξιά ΚΓΔΑ των κουνελιών της πρώτης ομάδας και συγχρόνως ισότονο διάλυμα NaCl στη αριστερή τους ΚΓΔΑ, ενώ στη δεύτερη ομάδα εγχύθηκε μία δόση PRP στη δεξιά ΚΓΔΑ των

κουνελιών και ισότονο διάλυμα NaCl στην αριστερή. Κι ενώ στην ιστολογική εξέταση δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναγέννηση του χόνδρου και του υποκείμενου οστού μεταξύ των ΚΓΔΑ που δέχτηκαν την παρέμβαση και των ΚΓΔΑ ελέγχου, παρατηρήθηκε παρά ταύτα μεγαλύτερη βελτίωση στις ΚΓΔΑ στις οποίες χορηγήθηκε PRP. Οι συγγραφείς τονίζουν την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων κλινικών και μη-κλινικών μελετών για να ερευνηθούν η αποτελεσματικότητα του PRP στην επούλωση των ΚΓΔΑ, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χορήγησής του αλλά και για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τις μεθόδους παρασκευής και εφαρμογής του.

Μετά από αναζήτηση στη βιβλιογραφία, δε βρέθηκαν μη-κλινικές μελέτες που να αφορούν την εφαρμογή PRF στην κροταφογοναθική διάρθρωση.

1.3.3 Σύνοψη επισκόπηση κλινικών μελετών

Η πρώτη ιατρική εφαρμογή του PRP ήταν στις μεταγγίσεις με στόχο τη μετάγγιση όσο το δυνατόν μεγαλύτερης ποσότητας αιμοπεταλίων. (9) Από τότε οι εφαρμογές του σε διάφορα πεδία της ιατρικής άρχισαν να πληθαίνουν. Όσον αφορά τις εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων, το 2010 οι Kon et al. (29) δημοσίευσαν τα πρώτα θετικά αποτελέσματα μετά από ενδοαρθρική έγχυση PRP στην άρθρωση του γόνατος ασθενών με εκφυλιστικές αλλοιώσεις του χόνδρου. Συγκεκριμένα σε 115 γόνατα (100 ασθενείς) έκαναν έγχυση τριών μονάδων των 5ml PRP στο καθένα και αξιολόγησαν τους ασθενείς με βάση τα: IKDC υποκειμενικά αποτελέσματα, IKDC αντικειμενικά αποτελέσματα και EQ-VAS αποτελέσματα. Η αξιολόγηση έγινε πριν την έγχυση, στο τέλος της θεραπείας και 6 και 12 μήνες μετά. Βρέθηκε ότι η βελτίωση ήταν σταθερή για το πρώτο εξάμηνο, ενώ στους 12 μήνες είχε μειωθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα, ωστόσο, η κατάσταση των ασθενών εξακολουθούσε να είναι καλύτερη από ό,τι ήταν πριν τη θεραπεία.

Το 2012 οι Filardo et al. (30) δημοσιεύουν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη όπου συγκρίνουν την ενδοαρθρική έγχυση PRP και HA σε 109 ασθενείς για τη θεραπεία της χονδροπάθειας και της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. Τα αποτελέσματα δείχνουν σημαντική κλινική βελτίωση των ασθενών για διάστημα ενός έτους από την έγχυση του PRP, κυρίως σε χαμηλού βαθμού εκφύλιση, ενώ σε μεσήλικες ασθενείς με μέτριου βαθμού οστεοαρθρίτιδα, τα αποτελέσματα για το PRP δεν ήταν καλύτερα από αυτά του HA, με την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα να υπογραμμίζεται από τους ερευνητές. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Ke-Vin Chang et al. (31) το 2014 σχετικά με την αποτελεσματικότητα της έγχυσης PRP στην αντιμετώπιση εκφυλιστικών παθήσεων του χόνδρου της άρθρωσης του γόνατος συμπεριελήφθησαν 16 μελέτες και τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών μετά από θεραπεία με έγχυση PRP, με τα αποτελέσματα να είναι καλύτερα συγκριτικά με εκείνα μετά από χορήγηση HA, ενώ περισσότερο ωφέληθηκαν οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού εκφύλιση, αποτέλεσμα που συνάδει με αυτό της μελέτης των Filardo et al. (30) όπως περιεγράφη παραπάνω.

Ωστόσο, παρόλο που η βιβλιογραφία σχετικά με εφαρμογές του PRP σε εκφυλιστικές παθήσεις του γόνατος αυξάνεται, τα συμπεράσματα των μελετών αυτών δε μπορούν να επεκταθούν στην ΚΓΔΑ (9), καθώς υπάρχει μία βασική διαφορά: οι αρθρικές επιφάνειες στην ΚΓΔΑ δεν καλύπτονται από υαλοειδή χόνδρο, αλλά από ινώδη χόνδρο με μεγάλη συγκέντρωση κολλαγόνου Ι. Έτσι, ενώ μερικές μελέτες έδειξαν ότι η ενδοαρθρική χορήγηση PRP σε ασθενείς με ΟΑ του γόνατος μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή αυξημένων επιπέδων κολλαγόνου Ι με αποτέλεσμα το σχηματισμό εξασθενημένου τύπου χόνδρου, ο συγκεκριμένος μηχανισμός επιδιόρθωσης πιθανόν να είναι προτιμότερος όταν η εφαρμογή του PRP γίνεται στην ΚΓΔΑ.

Έτσι το 2014 δημοσιεύτηκε η προκαταρκτική μελέτη των Pihut et al. (32) που εξέταζε την ΚΓΔΑ. Στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της ενδοαρθρικής έγχυσης PRP στη μείωση του

πόνου 10 ασθενών με κροταφογναθική δυσλειτουργία στους οποίους είχε προηγηθεί θεραπεία με νάρθηκες σύγκλεισης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν θετική επίδραση του PRP στη μείωση της έντασης του πόνου που βίωναν οι ασθενείς με ΚΓΔ. Ακολούθησαν διάφορες δημοσιεύσεις μελετών με θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη χρήση του PRP για την αντιμετώπιση είτε ID (33) είτε ΚΓΔΑ-ΟΑ. (34)(35) Το 2018 οι Bousnaki et al. (9) του τμήματος Προσθετικής της Οδοντιατρικής Σχολής του ΑΠΘ δημοσίευσαν συστηματική ανασκόπηση για τα οφέλη του PRP στη θεραπεία εκφυλιστικών ΚΓΔ και συγκεκριμένα για την ΚΓΔΑ-ΟΑ και την μετατόπιση/παρεκτόπιση δίσκου με συνοδές εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Η μελέτη συμπεριέλαβε έξι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στις οποίες η αποτελεσματικότητα του PRP συγκρίθηκε είτε με αυτή του HA είτε με αυτή του φυσιολογικού ορού ή του γαλακτικού διαλύματος Ringer (Ringer's lactate). Το συμπέρασμα της μελέτης, ωστόσο, ήταν ανεπαρκής απόδειξη του πιθανού οφέλους από την ενδοαρθρική έγχυση PRP στην ΚΓΔΑ για την αντιμετώπιση ασθενών με οστεοαρθρίτιδα, ενώ τονίστηκε η ανάγκη για καθορισμό συγκεκριμένου πρωτοκόλλου όσον αφορά την παρασκευή του PRP, καθώς και του απαιτούμενου αριθμού ενέσεων/εγχύσεων. Κι ενώ συνέχισαν να δημοσιεύονται μελέτες που καταδείκνυαν θετική ή ελαφρώς θετική επίδραση του PRP στη θεραπεία των ΚΓΔ, η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Xie et al. (36) το 2022 εννέα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για την αποτελεσματικότητα ενδοαρθρικών ενέσεων συμπεριλαμβανομένου του PRP, μαζί με τα κορτικοστεροειδή και το HA, για τη θεραπεία της ΚΓΔΑ-ΟΑ ήταν αποθαρρυντική, καθώς έδειξε ότι οι ενδοαρθρικές ενέσεις δεν είχαν αποτέλεσμα στη βελτίωση του πόνου, της μέγιστης διάνοιξης στόματος και των πλάγιων κινήσεων της γνάθου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Το 2023 ωστόσο οι Haddad et al. (3) στη συστηματική τους ανασκόπηση βρήκαν θετική την επίδραση της έγχυσης PRP μετά από αρθροκέντηση για τη θεραπεία των ΚΓΔ όσον αφορά την ένταση του πόνου και διάφορες λειτουργικές παραμέτρους, όμως τόνισαν την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με αντιπροσωπευτικά δείγματα και πιο μεγάλα διαστήματα παρακολούθησης, για τον καθορισμό της πραγματικής αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP στη θεραπεία των ΚΓΔ. Επίσης επισημάνθηκε η ανάγκη για καθορισμό συγκεκριμένου πρωτοκόλλου όσον αφορά την παρασκευή και εφαρμογή του PRP, όπως ακριβώς είχε αναφερθεί και από τους Bousnaki et al. (9).

Το PRF συναντάται λίγο αργότερα στη βιβλιογραφία. Το 2018 δημοσιεύονται ηλεκτρονικά/διαδικτυακά (το 2020 έντυπα) τα πρώτα αποτελέσματα που αφορούν τη χρήση του στην ΚΓΔΑ από τους Albilia et al. (14). Πρόκειται για τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποίησαν με σκοπό την εκτίμηση των κλινικών οφελών από την ένεση υγρού PRF για την ανακούφιση 37 ασθενών (48 αρθρώσεις) με πόνο και δυσλειτουργία στην ΚΓΔΑ και συγκεκριμένα με επώδυνη εσωτερική αποδιοργάνωση. Το συμπέρασμα ήταν ελπιδοφόρο με τους συγγραφείς να αναφέρουν μακροπρόθεσμη αναλγητική δράση του i-PRF στους περισσότερους ασθενείς με επώδυνη ID. Συγκεκριμένα, έδειξαν διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών οφέλη του PRF στη βελτίωση της λειτουργίας της ΚΓΔΑ και τη μείωση του πόνου των ασθενών. Στα επόμενα χρόνια δημοσιεύτηκαν μελέτες όπως αυτές των Yuce et al. το 2020 (23) και των Torul et al. (37) και Ghoneim et al. (38) το 2021 στις οποίες μελετήθηκαν τα οφέλη της ενδοαρθρικής ένεσης i-PRF μετά από αρθροκέντηση σε ασθενείς με ID/μετατόπιση του δίσκου και σε όλες καταδείχθηκε η θετική επίδραση του i-PRF στη μείωση του πόνου, στην αύξηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος, αλλά και σε άλλες παραμέτρους που εξετάστηκαν σε κάθε μελέτη.

Το 2023 δημοσιεύτηκε η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των J.Xu et al (11) 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, στην οποία έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενδοαρθρικών ενέσεων HA, PRP και PRF για τη θεραπεία των ΚΓΔ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα PRP και PRF έχουν παρόμοια βραχυχρόνια

αποτελεσματικότητα, ενώ το PRF πλεονεκτεί όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά του. Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων είναι πως το PRF είναι πιο αποτελεσματικό στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος, υπογραμμίζουν όμως την ανάγκη πραγματοποίησης περισσότερων μελετών για τον σαφή καθορισμό της αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπείας.

Παρατηρώντας τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην παραπάνω συστηματική ανασκόπηση αντιλαμβάνεται κανείς ότι στις περισσότερες έρευνες τα PRP και PRF δεν εξετάζονται ως μεμονωμένη θεραπεία, αλλά εγχέονται στην άρθρωση ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από πραγματοποίηση αρθροκέντησης στους ασθενείς. Το γεγονός αυτό επεσήμαναν το 2023 και οι Sielski et al. (39) στην ανασκόπησή τους που αφορούσε την ενδοαρθρική χορήγηση i-PRF, με θετικά, όπως έδειξε η μελέτη, αποτελέσματα στη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της κινητικότητας της κάτω γνάθου όταν συνδυάζεται με αρθροκέντηση, και στην οποία τονίστηκε η ανάγκη πραγματοποίησης μελετών στις οποίες το PRF θα χρησιμοποιείται ως μόνη και ανεξάρτητη θεραπεία. Έτσι ήρθε το 2024 η προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη των Kumar et al. (40) να ενισχύσει την έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση. Η μελέτη είχε σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRF στην αντιμετώπιση του πόνου της ΚΓΔΑ, συγκρίνοντας μία ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν 2 δόσεις PRF ενδοαρθρικά ως μόνη θεραπεία, με μία δεύτερη ομάδα ασθενών στους οποίους δεν έγινε κάποια παρέμβαση. Έτσι τα θετικά αποτελέσματα που προέκυψαν όσον αφορά τη μείωση του πόνου και την αύξηση της λειτουργικότητας μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στο PRF και όχι σε κάποια συγχρηγούμενη θεραπεία/παρέμβαση. Στη μελέτη επισημαίνεται η ανάγκη διεξαγωγής μελετών μεγάλης κλίμακας, με μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης των ασθενών για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας του PRF, αλλά και για τη βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων όσον αφορά τις δόσεις, τη συχνότητα χορήγησης, αλλά και τις τεχνικές έγχυσης. Όπως αναφέρουν και οι Vingender et al. (12) στη μελέτη που έκαναν σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ενδοαρθρικών ενέσεων HA, PRP και PRF για τη θεραπεία της ID, δεν υπάρχουν ακόμη διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τα ενδοαρθρικά πρωτόκολλα.

2. ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, όπως αυτά περιεγράφησαν παραπάνω, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ιδιαίτερα τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF ως ανεξάρτητων θεραπειών στην αντιμετώπιση των ΚΓΔ στις οποίες παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις, όπως η οστεοαρθρίτιδα και η μετατόπιση δίσκου με συνοδές εκφυλιστικές βλάβες.

Η προοπτική μελέτη κοορτής που περιγράφει αυτό το πρωτόκολλο με στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στην αύξηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος, καθώς και στη μείωση του πόνου και της έντασης των θορύβων/ήχων από την ΚΓΔΑ, με ικανό δείγμα και για μεγάλο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών, θα συμβάλλει στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

2.1 Εκτίμηση οφέλους-κινδύνου

Η μελέτη που θα πραγματοποιηθεί είναι μελέτη παρατήρησης στην οποία οι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία που χρησιμοποιείται ήδη στην καθημερινή κλινική πράξη. Στους ασθενείς δε θα γίνει καμία παρέμβαση επομένως δε διατρέχουν κάποιο κίνδυνο από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Γενικά στις διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί ως τώρα δε συναντώνται

αναφορές για κινδύνους που προέκυψαν για τους ασθενείς μετά από χορήγηση PRP και PRF ως θεραπεία για τις ΚΓΔ. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλεται στον αυτόλογο χαρακτήρα αυτών των αιμοπεταλιακών συμπυκνωμάτων αλλά και στη σπανιότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων. Στους κινδύνους από ενδοαρθρική έγχυση PRF ή PRP περιλαμβάνονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα που μπορεί να παρατηρηθούν μετά από οποιαδήποτε ενδοαρθρική ή περιαρθρική ένεση, όπως αιμορραγία, μώλωπες, μόλυνση, τραυματισμός περιφερικού νεύρου, αλλεργία σε τοπικά αναισθητικά (αν χρησιμοποιηθούν) και προσωρινή επιδείνωση της ακαμψίας/δυσκαμψίας και του πόνου που μπορεί να διαρκέσει από 2-7 μέρες. (41) Ωστόσο, αυτά αφορούν τη θεραπεία που θα λάβουν από τον θεράποντα ιατρό τους σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και το πρωτόκολλο θεραπείας της κλινικής στην οποία αντιμετωπίζονται και δε σχετίζονται με τη διεξαγωγή της μελέτης.

Από την άλλη πλευρά το όφελος που μπορεί να προκύψει από αυτή τη μελέτη είναι μεγάλο. Τα αποτελέσματά της μπορούν να συμβάλλουν στον καθορισμό συγκεκριμένου πρωτοκόλλου όσον αφορά τη συχνότητα επανάληψης ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF για τη διατήρηση του θεραπευτικού τους αποτελέσματος όσον αφορά τη μέγιστη διάνοιξη του στόματος και τη μείωση του πόνου και των ήχων από την ΚΓΔ με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με ΚΓΔ. Έτσι τα θετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αυτές τις ελάχιστες επεμβατικές θεραπείες θα είναι τα μέγιστα δυνατά και με αυτόν τον τρόπο θα μπορούν να αποφεύγονται σε μεγαλύτερο βαθμό οι χειρουργικές τεχνικές που καταπονούν το σώμα, αφήνουν ανεπιθύμητες μετεγχειρητικές ουλές και ενέχουν τον κίνδυνο τραυματισμού της παρωτίδας και του προσωπικού νεύρου. (21) Άλλωστε, οι νεότεροι σε ηλικία ασθενείς με ΚΓΔ φαίνεται να προτιμούν λιγότερο επεμβατικές θεραπείες.

Η ζυγαριά επομένων μεταξύ οφελών και κινδύνων γέρνει ξεκάθαρα προς τα οφέλη από την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

3. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1 Πρωταρχικός στόχος

Κύριος στόχος της μελέτης είναι να ερευνήσει την αποτελεσματικότητα της ελάχιστης επεμβατικής θεραπείας με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF στην αύξηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος (ΜΔΣ) ασθενών με ΚΓΔ και συγκεκριμένα με ΚΓΔΑ-ΟΑ ή με μετατόπιση δίσκου (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) που συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών δομών στους 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση).

3.2 Δευτερεύοντες στόχοι

Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι:

- Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στην αύξηση της ΜΔΣ των ασθενών στους 6 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση).
- Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στη μείωση του πόνου που βιώνουν οι ασθενείς στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης.
- Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF στη μείωση των θορύβων που προέρχονται από την ΚΓΔ στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης.

- Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ενδοαρθρικών ενέσεων στην αύξηση της ΜΔΣ, τη μείωση της έντασης του πόνου και τη μείωση της έντασης των θορύβων από την ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης σε κάθε υποομάδα χωριστά (υποομάδα PRP, υποομάδα PRF) και σύγκριση μεταξύ των υποομάδων.

4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1 Σύντομη επισκόπηση της μελέτης

Πρόκειται για προοπτική, πολυκεντρική, μη-παραμβατική μελέτη κοορτής, με στόχο την αξιολόγηση, σε βάθος χρόνου 12 μηνών, της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF στην αύξηση της ΜΔΣ ασθενών που έχουν διαγνωστεί με τις εξής κροταφογναθικές διαταραχές: 1) ΚΓΔΑ-ΟΑ και 2) μετατόπιση δίσκου (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) με συνοδές εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών δομών.

4.2 Είδος θεραπείας και σχήμα

Η μελέτη θα περιλαμβάνει ασθενείς που θα έχουν λάβει ως θεραπεία ενδοαρθρικές ενέσεις είτε PRP είτε PRF στην ΚΓΔΑ. Στη θεραπεία με PRP οι ασθενείς θα λαμβάνουν 3 ενδοαρθρικές ενέσεις PRP: 3 δόσεις PRP του 1ml/δόση συνολικά, με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων. (34) Στη θεραπεία με PRF οι ασθενείς θα λαμβάνουν ως θεραπεία δύο ενδοαρθρικές ενέσεις i-PRF: 2 δόσεις i-PRF του 1ml/δόση συνολικά, με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων. (40)

4.3 Τοποθεσία διεξαγωγής της μελέτης

Η μελέτη θα διεξαχθεί σε τέσσερα κέντρα: την κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής του ιδιωτικού θεραπευτηρίου Ι.Α. στην Αθήνα, την κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής της ιδιωτικής κλινικής Ζ.Ε. στην Αθήνα, την κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής της ιδιωτικής κλινικής Α.Π. στη Θεσσαλονίκη και την κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής του ιδιωτικού θεραπευτηρίου Φ.Β. στη Λάρισα.

4.4 Διάρκεια της μελέτης

Στη μελέτη θα συμμετάσχουν 205 ασθενείς. Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα των κέντρων στα οποία θα λάβει χώρα η έρευνα σχετικά με την προσέλευση ασθενών με ΚΓΔ των κατηγοριών που εξετάζει η συγκεκριμένη μελέτη, υπολογίζεται η εγγραφή 8-9 ασθενών ανά μήνα. Επομένως η περίοδος στρατολόγησης ασθενών αναμένεται να διαρκέσει περίπου δύο (2) χρόνια. Η μελέτη θα ολοκληρωθεί 12 μήνες μετά την επίσκεψη ένταξης του τελευταίου ασθενούς που θα στρατολογηθεί. Επομένως η συνολική διάρκεια της μελέτης υπολογίζεται σε τρία (3) χρόνια.

4.5 Τυφλοποίηση

Δεν εφαρμόζεται.

5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ

5.1 Μέθοδοι εκτίμησης της αποτελεσματικότητας

5.1.1 Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μεταβολή σε χιλιοστά (mm) της μέγιστης διάνοιξης του στόματος των ασθενών, η οποία υπολογίζεται ως η απόσταση μεταξύ των κοπτικών χειλέων των τομέων συμπεριλαμβανομένης της κατακόρυφης επικάλυψης στους τομείς, όπως αναφέρεται στα διαγνωστικά κριτήρια των ΚΓΔ (DC/TMD) (7), στους 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση).

5.1.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι:

- Η μεταβολή σε mm της ΜΔΣ των ασθενών στους 6 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση).
- Η μεταβολή στην ένταση του πόνου που νιώθουν οι ασθενείς στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση) όπως αυτή θα υπολογιστεί με τη χρήση της 0-10 Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας {Visual Analog Scale (VAS)}. Στην κλίμακα αυτή το 0 αντιστοιχεί στο "καθόλου πόνος" και το 10 στο "ο μεγαλύτερης έντασης πόνος". (12)
- Η μεταβολή στην ένταση των θορύβων/ήχων της ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης (μήνες από την πρώτη ένεση) όπως αυτή θα υπολογιστεί με τη χρήση μίας 0-3 υποκλίμακας στην οποία η κάθε τιμή θα αντιστοιχεί στα εξής: 0= καθόλου θόρυβος, 1= ελαφρύς θόρυβος, 2= θόρυβος που προκαλεί δυσφορία και 3= θόρυβος που γίνεται αντιληπτός από τρίτους και προκαλεί αξιοσημείωτη δυσφορία. (42)
- Η μεταβολή σε mm της ΜΔΣ, η μεταβολή στην κλίμακα VAS της έντασης του πόνου, η μεταβολή στην 0-3 υποκλίμακα της έντασης των θορύβων/ήχων στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης σε κάθε υποομάδα χωριστά (υποομάδα PRP, υποομάδα PRF) και η διαφορά σε mm της ΜΔΣ, η διαφορά στο αποτέλεσμα της VAS για την ένταση του πόνου και η διαφορά στο αποτέλεσμα της 0-3 υποκλίμακας για την ένταση των θορύβων μεταξύ των υποομάδων PRP και PRF στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης.

5.2 Μέθοδοι εκτίμησης της ασφάλειας

Για να εκτιμηθεί η ασφάλεια της θεραπείας με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF θα γίνει καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων/ενεργειών και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων/ενεργειών και θα περιγραφεί η συχνότητα εμφάνισής τους καθώς και η σοβαρότητά τους.

6. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1 Κριτήρια ένταξης

- Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί είτε με ΚΓΔΑ-ΟΑ (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) είτε με μετατόπιση δίσκου (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) που συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών στοιχείων της ΚΓΔΑ.
- Ασθενείς που θα υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF ανεξάρτητα από τη συμμετοχή τους στη μελέτη.
- Συμπτώματα πόνου από την ΚΓΔΑ ή/και θορύβων και περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος τουλάχιστον 2 μηνών.
- Η διάγνωση να έχει επιβεβαιωθεί με απεικονιστική μέθοδο: αξονική τομογραφία για την ΚΓΔΑ-ΟΑ και μαγνητική τομογραφία για τη μετατόπιση δίσκου.

- Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.
- Προθυμία και γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη.

6.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΚΓΔ διαφορετική της ΚΓΔΑ-ΟΑ ή της μετατόπισης δίσκου (με ανάταξη, με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα, χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη του στόματος) που συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρικών στοιχείων της ΚΓΔΑ.
- Ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ελάχιστα επεμβατική ή επεμβατική/χειρουργική θεραπεία της ΚΓΔΑ ή της στοματικής και γναθοπροσωπικής περιοχής γενικότερα.
- Ασθενείς ηλικίας < 18 ετών
- Ασθενείς με γνωστό ιστορικό συστηματικών διαταραχών: αιματολογικών ή φλεγμονώδους αιτιολογίας ή νευρολογικών ή ψυχικών ή μεταβολικών ή διαταραχών του συνδετικού ιστού
- Ασθενείς με γνωστό ιστορικό διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος ή σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων
- Ύπαρξη άλλων φλεγμονών στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου
- Ιστορικό καρκίνου στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου
- Εγκυμοσύνη και γαλουχία
- Ασθενείς με δυσκολία στη μετακίνηση λόγω απόστασης, διαμονής σε δυσπρόσιτη περιοχή ή κινητικών προβλημάτων

6.3 Μέθοδος στρατολόγησης συμμετεχόντων

Η στρατολόγηση των συμμετεχόντων θα γίνει κατά την προσέλευσή τους στα τέσσερα κέντρα της μελέτης. Ο ιατρός θα ενημερώνει τους υποψήφιους συμμετέχοντες για τη μελέτη και για ό,τι σχετίζεται με αυτή, από τη στιγμή που οι ασθενείς αποφασίσουν να προγραμματίσουν ραντεβού για την πρώτη ένεση με PRP ή PRF ως θεραπεία για την ΚΓΔ που παρουσιάζουν. Εφόσον πληρούν τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού και υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, οι ασθενείς θα εγγράφονται στη μελέτη.

Καθώς η μελέτη αυτή αποτελεί μελέτη παρατήρησης, η απόφαση για θεραπεία του ασθενούς με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP ή PRF θα παρθεί από τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και το θεραπευτικό πρωτόκολλο που ακολουθεί η κλινική στην οποία αντιμετωπίζεται ο ασθενής. Η απόφαση για το είδος της θεραπείας δε σχετίζεται με κανένα τρόπο με την απόφαση του υποψηφίου για συμμετοχή του στη μελέτη. Επίσης όταν ο συμμετέχων παρουσιάζει ΚΓΔ αμφοτερόπλευρα, μόνο η μία άρθρωση θα συμπεριλαμβάνεται στη μελέτη, αυτή που θα εμφανίζει τον μεγαλύτερης έντασης πόνο στην κλίμακα VAS.

6.4 Διαγνωστικά κριτήρια

Τα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με την ταξινόμηση DC/TMD του 2014 (7), εκτός από τα στοιχεία του ιστορικού που αναφέρει ο ασθενής, είναι:

ΚΓΔΑ-ΟΑ

- Στην κλινική εξέταση θα πρέπει να ανιχνεύεται κριγμός κατά την ψηλάφηση κατά τη διάρκεια τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα: ανάσπαση, κατάσπαση, δεξιά ή αριστερή πλαγιολίσθηση ή προολίσθηση.

- Στην αξονική τομογραφία, η οποία αποτελεί την εξέταση αναφοράς γι' αυτή την πάθηση, θα πρέπει να εντοπίζεται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: υποχονδριακή κύστη/ες, διάβρωση/εις, γενικευμένη σκλήρυνση ή οστεόφυτο/α.

Μετατόπιση δίσκου με ανάταξη

- Κατά την κλινική εξέταση θα πρέπει να ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:
 - Κρότος κατά τη διάρκεια και της ανάσπασης και της κατάσπασης ο οποίος ανιχνεύεται με την ψηλάφηση κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας από τις τρεις επαναλήψεις ανάσπασης και κατάσπασης Ή
 - -Κρότος ο οποίος ανιχνεύεται με την ψηλάφηση κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας από τις τρεις επαναλήψεις ανάσπασης ή κατάσπασης ΚΑΙ
-Κρότος ο οποίος ανιχνεύεται με την ψηλάφηση κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας από τις τρεις επαναλήψεις δεξιάς ή αριστερής πλαγιολίσθησης ή προολίσθησης
- Στη μαγνητική τομογραφία, η οποία αποτελεί την εξέταση αναφοράς γι' αυτή τη διαταραχή, θα πρέπει να εντοπίζονται τα ακόλουθα δύο:
 - Στη μέγιστη συναρμογή η οπίσθια ταινία του δίσκου να βρίσκεται πρόσθια της 11:30 θέσης και η ενδιάμεση ζώνη του δίσκου πιο μπροστά από την κεφαλή του κονδύλου ΚΑΙ
 - Στη μέγιστη διάνοιξη του στόματος η ενδιάμεση ζώνη του δίσκου να βρίσκεται μεταξύ της κεφαλής του κονδύλου και του πρόσθιου αρθρικού φύματος

Μετατόπιση δίσκου με ανάταξη με διαλείπον κλείδωμα

Ίδια με αυτά της μετατόπισης δίσκου με ανάταξη. Σε περίπτωση κλειδώματος κατά τη διάρκεια της απεικόνισης η διαφορική διάγνωση από τη μετατόπιση του δίσκου χωρίς ανάταξη θα πρέπει να γίνεται κλινικά.

Μετατόπιση δίσκου χωρίς ανάταξη με περιορισμό στη διάνοιξη

- Στην κλινική εξέταση η μέγιστη υποβοηθούμενη διάνοιξη στόματος (παθητική διάνοιξη) συμπεριλαμβανομένης της κατακόρυφης επικάλυψης να είναι <40mm
- Στη μαγνητική τομογραφία, η οποία αποτελεί την εξέταση αναφοράς γι' αυτή τη διαταραχή, θα πρέπει να εντοπίζονται τα ακόλουθα δύο:
 - Στη μέγιστη συναρμογή η οπίσθια ταινία του δίσκου να βρίσκεται πρόσθια της 11:30 θέσης και η ενδιάμεση ζώνη του δίσκου πιο μπροστά από την κεφαλή του κονδύλου ΚΑΙ
 - Στη μέγιστη διάνοιξη του στόματος η ενδιάμεση ζώνη του δίσκου να βρίσκεται πιο μπροστά από την κεφαλή του κονδύλου

6.5 Κριτήρια πρόωρης απόσυρσης από τη μελέτη

Κάθε συμμετέχων/συμμετέχουσα μπορεί να αποσυρθεί από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωσή της:

- για δικούς του προσωπικούς λόγους ή λόγους υγείας
- γιατί ο θεράπων ιατρός του κρίνει ότι ο συμμετέχων πρέπει να λάβει κάποια άλλη ελάχιστα επεμβατική ή χειρουργική θεραπεία στην ΚΓΔΑ πριν την παρέλευση του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης των 12 μηνών
- αν υπάρξει σοβαρή ή κατ' εξακολούθηση παραβίαση του πρωτοκόλλου.

Σε κάθε περίπτωση, οι λόγοι της πρόωρης απόσυρσης ενός συμμετέχοντα από τη μελέτη θα πρέπει να καταγράφονται αναλυτικά. Σε περίπτωση που προκύψει εγκυμοσύνη, η συμμετοχή της ασθενούς στη μελέτη θα συνεχίζεται κανονικά, εφόσον το επιτρέπει ο θεράπων γυναικολόγος.

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

7.1 Παρασκευή και χορήγηση Πλάσματος Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRP)

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι αυτό που εφαρμόζεται στις ιδιωτικές κλινικές Ζ.Ε. της Αθήνας και Α.Π. της Θεσσαλονίκης.

Σε κάθε ασθενή που θα υποβληθεί σε θεραπεία με ενδοαρθρικές ενέσεις PRP θα γίνει αιμοληψία για συλλογή 10ml περιφερικού αίματος, το οποίο αφού αναμιχθεί με 1ml κιτρικού νατρίου (3.8%) θα φυγοκεντρηθεί σε 1000rpm για 7 λεπτά. (43) Το άνω στρώμα μαζί με τη λευκή στιβάδα (buffy coat) που περιέχει λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια, θα μεταφερθεί σε νέο σωληνάριο και θα γίνει δεύτερη φυγοκέντρηση σε 3000rpm για 10 λεπτά. Τα άνω 2/3 που είναι το PPP θα απορριφθούν, ενώ θα συλλεχθεί σε σύριγγα το κάτω 1/3 που αποτελεί το PRP. Με τη χρήση βελόνας 26-gauge θα γίνει ενδοαρθρική ένεση 1ml PRP στο άνω αρθρικό διάστημα της ΚΓΔΑ. Στον ασθενή θα σημειωθεί γραμμή η οποία θα ενώνει τον τράγο με τον έξω κανθό και η έμπαρση της βελόνας θα γίνει 10mm μπροστά από το κέντρο του τράγου και 2mm πιο κάτω από τη γραμμή.

7.2 Παρασκευή και χορήγηση Ινώδους Πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRF)

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι αυτό που εφαρμόζεται στα ιδιωτικά θεραπευτήρια Ι.Α. της Αθήνας και Φ.Β. της Λάρισας.

Σε κάθε ασθενή που θα υποβληθεί σε θεραπεία με ενδοαρθρικές ενέσεις i-PRF θα γίνει αιμοληψία για συλλογή 10ml περιφερικού αίματος, το οποίο θα φυγοκεντρηθεί σε 700rpm για 3 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. (43) Έπειτα θα γίνει συλλογή σε σύριγγα του άνω στρώματος το οποίο αποτελεί το i-PRF. Με τη χρήση βελόνας 26-gauge θα γίνει ενδοαρθρική ένεση 1ml i-PRF στο άνω αρθρικό διάστημα της ΚΓΔΑ. Στον ασθενή θα σημειωθεί γραμμή η οποία θα ενώνει τον τράγο με τον έξω κανθό και η έμπαρση της βελόνας θα γίνει 10mm μπροστά από το κέντρο του τράγου και 2mm πιο κάτω από τη γραμμή.

7.3 Προηγηθείσα και συγχρηγούμενη θεραπεία

Οι συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της μελέτης μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε μορφή συντηρητικής θεραπείας όπως νάρθηκας σύγκλεισης/σταθεροποίησης, φυσιοθεραπεία, θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, βελονισμός, εφαρμογή λέιζερ. Η υποβολή του συμμετέχοντα σε οποιαδήποτε μορφή συντηρητικής θεραπείας στο παρελθόν είναι επίσης αποδεκτή. Ωστόσο, αν κάποιος συμμετέχων, κατά τη διάρκεια του 12μηνου χρονικού διαστήματος παρακολούθησής του υποβληθεί, μετά από οδηγία του ιατρού του, σε οποιαδήποτε ελάχιστα επεμβατική ή επεμβατική/χειρουργική θεραπεία είτε στην ΚΓΔΑ (αρθροκέντρωση, αρθροσκόπηση, ενδοαρθρικές ενέσεις πέραν των PRP και PRF, χειρουργείο στο δίσκο, αρθροπλαστική, ολική αρθροπλαστική) είτε γενικότερα στην τραχηλοπροσωπική περιοχή, θα διακόπτεται η παρακολούθησή του και θα σταματά η συμμετοχή του στη μελέτη.

7.4. Συμμόρφωση στη θεραπεία

Οι ενδοαρθρικές ενέσεις PRP και i-PRF, αφού παρασκευαστούν από κατάλληλα εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, θα γίνουν από τον θεράποντα στοματικό και γναθοπροσωπικό χειρουργό

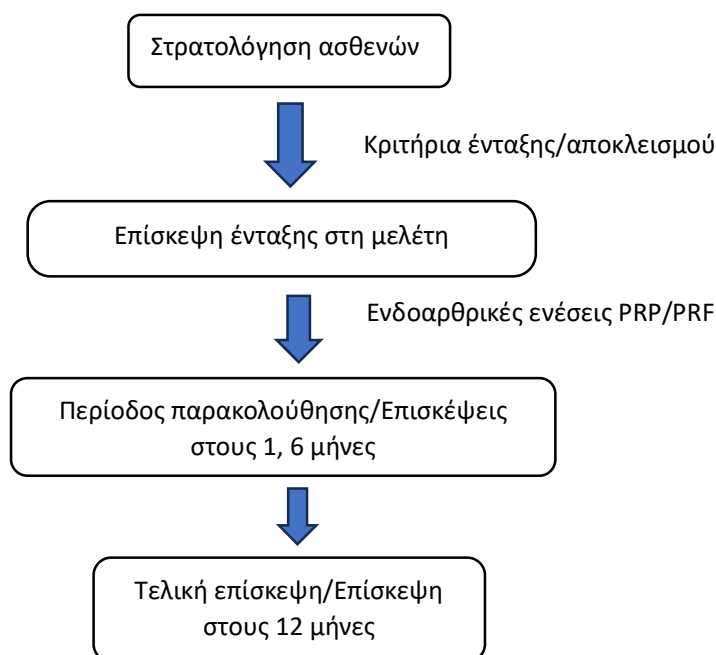
του ασθενή τις ημερομηνίες που προβλέπονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής/θεραπευτηρίου, όπως ακριβώς θα γινόταν δηλαδή και αν ο ασθενής δε συμμετείχε στη μελέτη. Επιπλέον, στις επισκέψεις παρακολούθησης θα καταγράφεται αν στο χρονικό διάστημα μεταξύ των επισκέψεων ο ασθενής έχει υποβληθεί σε επιπλέον θεραπεία πέραν των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF.

7.5. Θεραπεία διάσωσης

Δεν εφαρμόζεται.

8. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ/ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

8.1 Διάγραμμα Ροής



8.2 Επίσκεψη ένταξης στη μελέτη

Κατά την επίσκεψη ένταξης στη μελέτη, η οποία θα κανονιστεί να είναι την ίδια ημέρα αλλά νωρίτερα από το προγραμματισμένο ραντεβού για την πρώτη ενδοαρθρική ένεση, θα καταγραφεί το ιατρικό ιστορικό καθώς και το ιστορικό που αφορά την ΚΓΔΑ του υποψήφιου συμμετέχοντα. Θα εξεταστεί αν ο υποψήφιος πληροί όλα τα κριτήρια ένταξης και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Σε περίπτωση που πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις, θα δοθεί στον ασθενή, ο οποίος θα έχει προηγουμένως ενημερωθεί αναλυτικά σχετικά με όλες τις πτυχές της μελέτης, το έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση (ICF) ώστε να το υπογράψει. Ο ασθενής θα έχει πλέον ενταχθεί επισήμως στη μελέτη. Θα ακολουθήσει η καταγραφή δημογραφικών και άλλων δεδομένων: ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, παρουσία παραλειπουρικών έξεων όπως σφίξιμο δοντιών ή/και βρουξισμός, καθώς και αν έλαβε συντηρητική θεραπεία στο παρελθόν και το είδος αυτής. Επιπλέον θα γίνει καταγραφή στο έντυπο καταγραφής περιστατικού (CRF) των μεταβλητών που εξετάζει η μελέτη: της ΜΔΣ, της έντασης του πόνου και της έντασης των θορύβων/ήχων της ΚΓΔΑ. Τα στοιχεία αυτά συμπεριλαμβάνονται στα στοιχεία που καταγράφονται ούτως ή άλλως στον ιατρικό φάκελο

κάθε ασθενούς με ΚΓΔ, ανεξαρτήτως της μελέτης. Αυτά θα αποτελέσουν τα δεδομένα αναφοράς/αρχικά δεδομένα του συμμετέχοντα.

8.3 Περίοδος παρακολούθησης

8.3.1 Πίνακας γεγονότων

	Επίσκεψη ένταξης	Ενδιάμεσες επισκέψεις στους 1 και 6 μήνες	Τελική επίσκεψη/Επίσκεψη στους 12 μήνες
Ιστορικό ΚΓΔΑ	X		
Κλινική εξέταση ΚΓΔΑ	X	X	X
Ιατρικό ιστορικό ή μεταβολή αυτού	X	X	X
Δημογραφικά στοιχεία	X		
Παρουσία παραλειτουργικών έξεων	X		
Συντηρητική θεραπεία στο παρελθόν ή κατά τη διάρκεια της μελέτης και είδος αυτής	X	X	X
Ελάχιστα επεμβατική ή χειρουργική θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης		X	X
Μέγιστη διάνοιξη στόματος	X	X	X
Ένταση πόνου	X	X	X
Θόρυβος/Ήχος της ΚΓΔΑ	X	X	X
Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων		X	X

8.3.2 Ενδιάμεσες επισκέψεις στους 1 και 6 μήνες

Οι ενδιάμεσες επισκέψεις θα πραγματοποιηθούν στους 1 και 6 μήνες από την επίσκεψη ένταξης η οποία θα συμπίπτει ημερολογιακά με τη χορήγηση της πρώτης ενδοαρθρικής ένεσης στον ασθενή. Δε θα προγραμματίζεται συγκεκριμένη ενδιάμεση επίσκεψη για τη μελέτη. Κατά τη συνήθη κλινική πρακτική, σε διάστημα 1 και 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, ο θεράπων ιατρός προτείνει στους ασθενείς να προγραμματίσουν επισκέψεις επανεξέτασης. Ο ακριβής χρόνος των επισκέψεων επανεξέτασης εξαρτάται από το πρόγραμμα και τις υποχρεώσεις του ιατρού και του ασθενή εκείνη τη χρονική περίοδο, οπότε μπορεί να υπάρχει κάποια απόκλιση από τα χρονικά σημεία των 1 και 6 μηνών. Οι επισκέψεις αυτές θα αποτελέσουν τις ενδιάμεσες επισκέψεις της μελέτης. Αν ο ιατρός κρίνει ότι κάποιος ασθενής χρειάζεται συχνότερη παρακολούθηση, οι επιπλέον αυτές επισκέψεις θα καταγραφούν επίσης ως ενδιάμεσες επισκέψεις.

Σε κάθε ενδιάμεση επίσκεψη θα καταγράφεται οποιαδήποτε αλλαγή στο ιατρικό ιστορικό του συμμετέχοντα, καθώς και αν υποβλήθηκε σε επιπλέον θεραπεία πέραν των ενδοαρθρικών ενέσεων

PRP και PRF. Ακολούθως θα καταγράφονται στο CRF τα ευρήματα από την κλινική εξέταση που πραγματοποίησε ο ιατρός στην ΚΓΔΑ και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συνέντευξη στον ασθενή, όσον αφορά τις μεταβλητές ενδιαφέροντος αυτής της μελέτης δηλαδή τη ΜΔΣ, την ένταση του πόνου και την ένταση των θορύβων/ήχων της ΚΓΔΑ όπως αυτές θα μετρηθούν με τις μεθόδους που περιεγράφησαν στην ενότητα 5.1. Επίσης θα καταγράφονται αναλυτικά όλες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες/Αντιδράσεις (AR) και Σοβαρές Ανεπιθύμητες Φαρμακευτικές Αντιδράσεις (SADR), τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα (AE) και Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (SAE), καθώς και οποιαδήποτε Ύποπτη Απροσδόκητη Σοβαρή Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Αντίδραση (SUSAR).

8.3.3 Τελική επίσκεψη/ Επίσκεψη στους 12 μήνες

Σε χρονικό διάστημα 12 μηνών από την έναρξη της θεραπείας προτείνεται από τον ιατρό να γίνει και πάλι επανεξέταση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ενδοαρθρικές ενέσεις. Η επίσκεψη αυτή θα αποτελέσει την τελική επίσκεψη του ασθενούς όσον αφορά τη μελέτη και θα προγραμματιστεί με βάση το πρόγραμμα και τις υποχρεώσεις του ιατρού και του ασθενή εκείνη τη χρονική περίοδο, οπότε μπορεί να υπάρχει κάποια απόκλιση από το χρονικό σημείο των 12 μηνών. Στην τελική επίσκεψη θα καταγράφεται οποιαδήποτε αλλαγή στο ιατρικό ιστορικό του συμμετέχοντα, καθώς και αν υποβλήθηκε σε επιπλέον θεραπεία πέραν των ενδοαρθρικών ενέσεων PRP και PRF. Ακολούθως θα καταγράφονται στο CRF τα ευρήματα από την κλινική εξέταση που πραγματοποίησε ο ιατρός στην ΚΓΔΑ και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συνέντευξη στον ασθενή, όσον αφορά τις μεταβλητές ενδιαφέροντος αυτής της μελέτης, δηλαδή τη ΜΔΣ, την ένταση του πόνου και την ένταση των θορύβων/ήχων της ΚΓΔΑ όπως αυτές θα μετρηθούν με τις μεθόδους που περιεγράφησαν στην ενότητα 5.1. Επίσης θα καταγράφονται αναλυτικά όλες οι AR και SADR, τα AE και SAE καθώς και οποιαδήποτε SUSAR. Με την επίσκεψη στους 12 μήνες ολοκληρώνεται η συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη.

8.4 Επίσκεψη εκτός προγράμματος

Καθώς πρόκειται για μελέτη παρατήρησης, ακολουθείται το πρόγραμμα επισκέψεων που προβλέπει το πρωτόκολλο της κλινικής στην οποία αντιμετωπίζεται ο ασθενής. Ωστόσο, αν χρειαστεί για κάποιο λόγο να πραγματοποιηθεί μια επίσκεψη εκτός των προγραμματισμένων, η επίσκεψη αυτή θα καταγραφεί ως ενδιάμεση επίσκεψη.

9. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με βάση τις οδηγίες για Ορθή Κλινική Πρακτική E6(R2) του 2016 (44) έχουμε τους παρακάτω ορισμούς (9.1–9.4):

9.1 Ανεπιθύμητο Συμβάν

Ανεπιθύμητο συμβάν (AE) είναι ένα οποιοδήποτε δυσμενές/δυσάρεστο ιατρικό συμβάν που παρατηρείται σε ασθενή ή συμμετέχοντα κλινικής έρευνας στον οποίο έχει χορηγηθεί ένα φαρμακευτικό προϊόν, χωρίς όμως να υπάρχει απαραίτητα αιτιολογική σχέση μεταξύ του συμβάντος αυτού και της χορηγηθείσας θεραπείας. Ανεπιθύμητο συμβάν μπορεί επομένως να είναι ένα μη επιθυμητό και ακούσιο σημείο (συμπεριλαμβανομένου ενός μη φυσιολογικού εργαστηριακού ευρήματος), ένα σύμπτωμα, ή μια ασθένεια που προσωρινά σχετίζεται με τη χρήση του (υπό έρευνα) φαρμακευτικού προϊόντος είτε συνδέεται με το (υπό έρευνα) φαρμακευτικό προϊόν είτε όχι.

9.2 Ανεπιθύμητη Ενέργεια/Αντίδραση

Ανεπιθύμητη Ενέργεια/Αντίδραση (AR) είναι οποιαδήποτε ακούσια και επιβλαβής απάντηση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν η οποία σχετίζεται με οποιαδήποτε δόση στην προ-έγκρισης κλινική εμπειρία ή συμβαίνει με δόσεις που συνήθως χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο για προφύλαξη, διάγνωση, θεραπεία ασθενειών ή τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας σε φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά. Ο όρος «απάντηση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν» σημαίνει ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ ενός ανεπιθύμητου συμβάντος και ενός φαρμακευτικού προϊόντος αποτελεί τουλάχιστον μία λογική πιθανότητα κι επομένως η μεταξύ τους συσχέτιση δε μπορεί να αποκλειστεί.

9.3 Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν ή Σοβαρή Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Αντίδραση

Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν (SAE) ή Σοβαρή Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Αντίδραση (SADR) είναι οποιοδήποτε δυσμενές ή δυσάρεστο ιατρικό συμβάν που σε οποιαδήποτε δόση: α) καταλήγει στο θάνατο, β) απειλεί τη ζωή, γ) απαιτεί νοσηλεία ή παρατείνει τη νοσηλεία σε νοσοκομείο, δ) οδηγεί σε σημαντική ή εμμένουσα αναπηρία/ανικανότητα ή ε) είναι εκ γενετής ελάττωμα/συγγενής ανωμαλία.

9.4 Απροσδόκητη Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Ενέργεια/Αντίδραση

Απροσδόκητη Ανεπιθύμητη Φαρμακευτική Ενέργεια/Αντίδραση είναι μια ανεπιθύμητη αντίδραση η σοβαρότητα ή η φύση της οποίας δε συνάδει με τις πληροφορίες του προϊόντος που εφαρμόζονται ως τώρα δηλαδή αυτές που απαντώνται στο εγχειρίδιο του ερευνητή σε προϊόντα που δεν έχουν πάρει ακόμη έγκριση ή σε αυτές που εσωκλείονται στη συσκευασία ενός εγκεκριμένου προϊόντος.

9.5 Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων

Εφόσον γνωστοποιηθεί ένα ΑΕ στο προσωπικό της μελέτης, θα πρέπει να καταγραφεί στην ειδική ενότητα του CRF που αφορά τα ΑΕ. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να καταγραφούν η ημερομηνία εμφάνισης του ΑΕ, το είδος του, η σοβαρότητά του, αν διαπιστώθηκε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτού και των χορηγηθέντων ενδοαρθρικών ενέσεων PRP/PRF, επιπλέον εξετάσεις που έγιναν στον συμμετέχοντα λόγω αυτού, οδηγίες και θεραπεία που δόθηκαν στον συμμετέχοντα για την αντιμετώπισή του, αν χρειάστηκε νοσηλεία σε νοσοκομείο και η διάρκεια αυτής καθώς και η ημερομηνία επίλυσης του ΑΕ.

9.6 Αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και ενεργειών

Όλα τα SAE και οι σοβαρές και απροσδόκητες ADRs από τη στιγμή που έγιναν γνωστά στο προσωπικό της μελέτης θα πρέπει να αναφέρονται άμεσα στο χορηγό. Την άμεση αναφορά θα ακολουθήσει λεπτομερής γραπτή αναφορά εντός 24ώρου. Για τις σοβαρές και ταυτόχρονα απροσδόκητες ADRs, ο χορηγός θα αποστέλλει στη συνέχεια αναφορά εντός τριών 24ώρων σε όλους τους σχετιζόμενους ερευνητές/ιδρύματα, στις Ρυθμιστικές Αρχές και, αν απαιτείται, στο Επιστημονικό Συμβούλιο. Σε περίπτωση θανάτου, ο ερευνητής θα πρέπει να δώσει στον χορηγό και το Επιστημονικό Συμβούλιο οποιαδήποτε επιπλέον πληροφορία του ζητηθεί.

9.7 Παρακολούθηση συμμετέχοντος μετά από ανεπιθύμητο συμβάν

Σε περίπτωση ανεπιθύμητου συμβάντος ο θεράπων ιατρός του συμμετέχοντα είναι υπεύθυνος να του δώσει εξατομικευμένες οδηγίες και αν χρειάζεται θεραπεία για την αντιμετώπισή του, ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα του συμβάντος. Επίσης θα ορίσει το χρόνο και τη συχνότητα των επισκέψεων που θα χρειαστεί να πραγματοποιήσει ο συμμετέχων μέχρι την πλήρη επίλυση του συμβάντος.

10. ΠΡΩΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρώωρη διακοπή της μελέτης μπορεί να γίνει είτε από το χορηγό, είτε από τον ερευνητή για λόγους ασφαλείας ή αδυναμίας επίτευξης των στόχων της μελέτης.

11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

11.1 Μέγεθος δείγματος

Έχοντας υπόψη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, δηλαδή τη μεταβολή της ΜΔΣ, έγινε αναζήτηση στη βιβλιογραφία και βρέθηκε ότι η τυπική απόκλιση (SD) είναι της τάξεως του 6,67. Για να υπολογιστεί το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης της μεταβολής της ΜΔΣ με ακρίβεια $\pm 1\text{mm}$ (margin of error $\pm 1\text{mm}$) το μέγεθος του δείγματος πρέπει να είναι τουλάχιστον 171 άτομα. Αν συνυπολογιστεί και ένα ποσοστό απόσυρσης/αποχώρησης της τάξης του 20%, το συνολικό δείγμα της μελέτης θα είναι 205 άτομα.

11.2 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο SPSS version 29.0.0.0. Το επίπεδο σημαντικότητας $p\text{-value} < 0.05$ θα οριστεί ως στατιστικά σημαντικό.

11.2.1 Απόσυρση από τη μελέτη και ελλείποντα δεδομένα

Στην ανάλυση των δεδομένων θα ακολουθηθεί η μέθοδος Intention to Treat Analysis και θα συμπεριληφθούν όλοι οι συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοαρθρική ένεση και πραγματοποίησαν μία ακόμη επίσκεψη (ενδιάμεση ή τελική) επιπλέον της επίσκεψης ένταξης. Για τα ελλείποντα δεδομένα, θα εφαρμοστεί η προσέγγιση last observation carried forward, δηλαδή θα χρησιμοποιηθούν οι τιμές που καταγράφηκαν κατά την τελευταία εξέταση του συμμετέχοντα.

11.2.2 Ανάλυση δεδομένων/αποτελεσμάτων

Με χρήση μέτρων περιγραφικής στατιστικής οι κατηγορικές μεταβλητές θα εκφραστούν ως συχνότητες και σχετικές συχνότητες ενώ οι συνεχείς μεταβλητές θα εκφραστούν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή ως διάμεσος και εύρος ανάλογα με το είδος της κατανομής. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί το Kolmogorov-Smirnov test (αριθμός συμμετεχόντων > 50) ή το Shapiro-Wilk (σε περίπτωση που ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάποια υποομάδα που θα αναλυθεί είναι < 50). Τα δεδομένα τα οποία θα συλλεχθούν κατά την επίσκεψη ένταξης (διάγνωση, ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, παρουσία παραλειτουργικών έξεων, συντηρητική θεραπεία στο παρελθόν και είδος αυτής) θα περιγραφούν για το σύνολο των συμμετεχόντων της μελέτης και θα γίνει επιπλέον subgroup analysis με βάση το είδος της θεραπείας (PRP, PRF) και σύγκριση των δύο υποομάδων. Για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο υποομάδων θα γίνει χ^2 -test, ενώ για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών θα εφαρμοστεί independent samples t-test ή Mann-Whitney U test.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλαδή για την εξέταση της μεταβολής της ΜΔΣ στους 12 μήνες (τιμή στην τελική επίσκεψη μείον τιμή αναφοράς στην επίσκεψη ένταξης), θα χρησιμοποιηθεί paired samples t-test ή το μη παραμετρικό Wilcoxon test. Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: μεταβολή της ΜΔΣ στους 6 μήνες, μεταβολή της έντασης του πόνου στους 6 και 12 μήνες και μεταβολή της έντασης των θορύβων της ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες θα εφαρμοστεί paired samples t-test ή το μη παραμετρικό Wilcoxon test. Για τη μεταβολή της ΜΔΣ, τη μεταβολή της έντασης του πόνου και τη μεταβολή της έντασης των θορύβων/ήχων στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης

σε κάθε υποομάδα χωριστά (υποομάδα PRP, υποομάδα PRF) θα εφαρμοστεί και πάλι paired samples t-test ή το μη παραμετρικό Wilcoxon test. Για τη σύγκριση των μεταβολών της ΜΔΣ, της έντασης του πόνου και της έντασης των θορύβων από την ΚΓΔΑ στους 6 και 12 μήνες μεταξύ της υποομάδας των συμμετεχόντων που θα λάβουν ως θεραπεία PRP και της υποομάδας των συμμετεχόντων που θα λάβουν ως θεραπεία PRF θα πραγματοποιηθεί independent samples t-test ή Mann-Whitney U test.

Η παρουσίαση των ανεπιθύμητων ενεργειών/ανεπιθύμητων συμβάντων θα γίνει με βάση τη σοβαρότητά τους τόσο για το σύνολο των συμμετεχόντων της μελέτης όσο και για κάθε θεραπεία/υποομάδα χωριστά με τη μορφή συχνοτήτων και σχετικών συχνοτήτων.

11.2.3 Ενδιάμεση ανάλυση

Δεν προβλέπεται να πραγματοποιηθεί ενδιάμεση ανάλυση.

12. ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

12.1 Γενικές αρχές

Η παρούσα μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις οδηγίες για Ορθή Κλινική Πρακτική της Διεθνούς Διάσκεψης για Εναρμόνιση (ICH-GCP), τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις τοπικές ηθικές και νομικές απαιτήσεις. Επίσης πριν την έναρξή της ο χορηγός θα πρέπει να πάρει έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο και το Διοικητικό Συμβούλιο των τεσσάρων κλινικών/θεραπευτηρίων τα οποία θα αποτελέσουν τα κέντρα της μελέτης.

12.2 Συγκατάθεση συμμετεχόντων μετά από ενημέρωση

Κάθε συμμετέχων αφού ενημερωθεί αναλυτικά σχετικά με τη φύση της μελέτης, τη σημασία και το σκοπό της, αφού απαντηθεί κάθε ερώτηση που έχει σχετικά με αυτή και του καταστεί σαφές το δικαίωμά του να αποχωρήσει οποιαδήποτε χρονική στιγμή, εφόσον αποφασίσει να λάβει μέρος, θα πρέπει με ελεύθερη βούληση να υπογράψει το Έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση. Το έντυπο αυτό θα δίνεται γραπτά στον ασθενή, θα είναι κατάλληλα τεκμηριωμένο, θα φέρει ημερομηνία και αντίγραφό του θα δίνεται στον ίδιο το συμμετέχοντα.

12.3 Προστασία δεδομένων/απορρήτου

Η προστασία του απορρήτου των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων, καθώς και όλων των δεδομένων που συλλέγονται από αυτούς για τους σκοπούς της μελέτης θα τηρηθεί με αυστηρότητα. Στη βάση δεδομένων θα έχουν πρόσβαση ο χορηγός και ο κύριος ερευνητής. Ο υπεύθυνος ερευνητής του κάθε κέντρου, καθώς και το προσωπικό στο οποίο θα δοθεί η απαιτούμενη εξουσιοδότηση θα έχουν πρόσβαση στα δεδομένα που αφορούν το συγκεκριμένο κέντρο και όχι στο σύνολο των δεδομένων της μελέτης.

12.4 Επιτήρηση-επιθεώρηση

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης θα γίνεται συστηματική επιτήρηση και όλα τα έγγραφα και τα δεδομένα ασφαλείας θα εξετάζονται λεπτομερώς με σκοπό τη διασφάλιση της πιστής τήρησης του πρωτοκόλλου και των ρυθμιστικών απαιτήσεων. Σε περίπτωση επιθεώρησης από κάποια αρμόδια αρχή, θα δίνεται σε αυτήν πρόσβαση στα απαιτητά έγγραφα της μελέτης, ώστε να εξετάσει αν οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν και η καταγραφή, ανάλυση και αναφορά των δεδομένων έγινε σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις SOPs, το GCP και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.

13. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

13.1 Καταχώρηση, διορθώσεις, αρχειοθέτηση

Οι ερευνητές της μελέτης είναι υπεύθυνοι για την καταχώρηση των δεδομένων των συμμετεχόντων στα ηλεκτρονικά CRFs και τη διασφάλιση της πληρότητας, αξιοπιστίας, ορθής χρονικής αλληλουχίας και ακρίβειας των δεδομένων αυτών. Η μεταφορά των δεδομένων από τα CRFs στη βάση δεδομένων θα γίνεται ηλεκτρονικά μέσω αυτοματοποιημένης διαδικασίας. Σε περίπτωση διαπίστωσης από τον επιβλέποντα της μελέτης παράλειψης, λάθους ή ανακρίβειας θα πρέπει ο ίδιος να διασφαλίσει ότι θα γίνει η απαραίτητη διόρθωση/προσθήκη η οποία θα φέρει ημερομηνία, αιτιολογία και μονογραφή του ερευνητή ή εξουσιοδοτημένου μέλους του προσωπικού. Όλα τα έγγραφα θα διατηρούνται στο αρχείο σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή και μετά το πέρας ή τη διακοπή της μελέτης για το απαιτούμενο χρονικό διάστημα. Το αρχείο θα αποθηκεύεται και θα φυλάσσεται στο κάθε κέντρο της μελέτης σε σημείο ασφαλές και μη προσβάσιμο σε άτομα που δεν έχουν την αναγκαία εξουσιοδότηση.

13.2 Πολιτική δημοσίευσης αποτελεσμάτων μελέτης

Ο κύριος ερευνητής με τη σύμφωνη γνώμη του χορηγού διατηρεί το δικαίωμα να παρουσιάσει και να δημοσιεύσει τα αποτελέσματα της μελέτης. Ο κάθε ερευνητής μπορεί να παρουσιάσει τα δεδομένα του κέντρου του. Μετά το πέρας της μελέτης και τη συγγραφή της τελικής έκθεσης, τα αποτελέσματά της θα αναρτηθούν σε δημόσια προσπελάσιμη βάση δεδομένων που συμπεριλαμβάνει και μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες (ClinicalTrials.gov, PROSPERO). Επίσης θα σταλούν προς δημοσίευση σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά τα οποία έχουν ως αντικείμενο τη στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική.

14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Manfredini D, Häggman-Henrikson B, Al Jagshi A, Baad-Hansen L, Beecroft E, Bijelic T, et al. Temporomandibular disorders: INFORM/IADR key points for good clinical practice based on standard of care. *Cranio - Journal of Craniomandibular and Sleep Practice*. 2024;
2. Mathpati SK, Jain G, Mishra V, Singh AK, Mishra R, Yadav BK. Platelet-Rich Plasma in the Management of Temporomandibular Joint Pain in Young Adults With Temporomandibular Disorder. *Cureus*. 2024 Mar 6;
3. Haddad C, Zoghbi A, El Skaff E, Touma J. Platelet-rich plasma injections for the treatment of temporomandibular joint disorders: A systematic review. Vol. 50, *Journal of Oral Rehabilitation*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1330–9.
4. Kumar M, Pritam P, Attri N, Gupta H, Dang M. Assessing the Efficacy of Arthrocentesis in Managing Temporomandibular Joint Disorders and Internal Derangements: A Case Series. *Cureus*. 2024 Aug 29;
5. Zieliński G, Pająk-Zielińska B, Ginszt M. A Meta-Analysis of the Global Prevalence of Temporomandibular Disorders. Vol. 13, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
6. Turosz N, Chęcińska K, Chęciński M, Lubecka K, Bliźniak F, Chlubek D, et al. Temporomandibular Joint Injections and Lavage: An Overview of Reviews. Vol. 13, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
7. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network * and Orofacial Pain Special Interest Group † HHS Public Access. Vol. 28, *J Oral Facial Pain Headache*. 2014.

8. Lubecka K, Chęcińska K, Bliźniak F, Chęciński M, Turosz N, Rąpalska I, et al. Update on Evidence and Directions in Temporomandibular Joint Injection Techniques: A Rapid Review of Primary Research. Vol. 13, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
9. Bounaki M, Bakopoulou A, Koidis P. Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. Vol. 47, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone; 2018. p. 188–98.
10. Al-Hamed FS, Hijazi A, Gao Q, Badran Z, Tamimi F. Platelet Concentrate Treatments for Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 6, *JDR Clinical and Translational Research*. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 174–83.
11. Xu J, Ren H, Zhao S, Li Q, Li C, Bao G, et al. Comparative effectiveness of hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in treating temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Head Face Med*. 2023 Dec 1;19(1).
12. Vingender S, Dóri F, Schmidt P, Hermann P, Vaszilkó MT. Evaluation of the efficiency of hyaluronic acid, PRP and I-PRF intra-articular injections in the treatment of internal derangement of the temporomandibular joint: A prospective study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2023 Jan 1;51(1):1–6.
13. Jacob SM, Bandyopadhyay TK, Chattopadhyay PK, Parihar VS. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Following Arthrocentesis for Temporomandibular Joint Disc Disorders: A Randomized Controlled Trial. *J Maxillofac Oral Surg*. 2022 Dec 1;21(4):1199–204.
14. Albilal J, Herrera-Vizcaino C, Weisleder H, Choukroun J, Ghanaati S. Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*. 2020 Sep 2;38(5):292–304.
15. Işık G, Kenç S, Özveri Koyuncu B, Günbay S, Günbay T. Injectable platelet-rich fibrin as treatment for temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2022 Jul 1;50(7):576–82.
16. Nemeth A, Gurgel BV, Lowenstein A, Juliasse L, Siroma RS, Zhu Z, et al. Does Liquid/Injectable Platelet-Rich Fibrin Help in the Arthrocentesis Treatment of Temporomandibular Joint Disorder Compared to Other Infusion Options? A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Vol. 11, *Bioengineering*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
17. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, et al. Fifteen years of platelet rich fibrin in dentistry and oromaxillofacial surgery: How high is the level of scientific evidence? Vol. 44, *Journal of Oral Implantology*. Allen Press Inc.; 2018. p. 471–92.
18. Abd El Raouf M, Wang X, Miusi S, Chai J, Mohamed Abdel-Aal AB, Nefissa Helmy MM, et al. Injectable-platelet rich fibrin using the low speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2019 Feb 17;30(2):213–21.
19. Manfredini D, Chiappe G, Bosco M. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. *J Oral Rehabil*. 2006 Aug;33(8):551–8.
20. Abrahamsson C, Ekberg EC, Henrikson T, Nilner M, Sunzel B, Bondemark L. TMD in consecutive patients referred for orthognathic surgery. *Angle Orthodontist*. 2009 Jul;79(4):621–7.
21. Wu C Bin, Sun NN, Zhang D, Wang Q, Zhou Q. Efficacy analysis of splint combined with platelet-rich plasma in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 14;13.
22. Hegab AF, Al Hameed Hla, Karam KS. Classification of temporomandibular joint internal derangement based on magnetic resonance imaging and clinical findings of 435 patients contributing to a nonsurgical treatment protocol. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
23. Yuce E, Komerik N. Comparison of the efficacy of intra-articular injection of liquid platelet-rich fibrin and hyaluronic acid after in conjunction with arthrocentesis for the treatment of internal temporomandibular joint derangements. Vol. 31, *Journal of Craniofacial Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1855–6.
24. Γαρέφης Π. Κλινική Φυσιολογία Στοματογναθικού Συστήματος, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Έκδοση Υπηρεσία Δημοσιευμάτων, Θεσσαλονίκη 1986.

25. Kotanli S, Kaya MS. Anterior Disc Displacement and Cortication Patterns in the Temporomandibular Joint. *Med Sci Monit.* 2024 Oct 1;30:e945967.
26. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, Inoue A, Sakao K, Tonomura H, et al. Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee Effect of PRP and gelatin hydrogel on OA / M. Saito et al. Vol. 27, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009.
27. Kütük N, Baş B, Soylu E, Gönen ZB, Yılmaz C, Balcioglu E, et al. Effect of platelet-rich plasma on fibrocartilage, cartilage, and bone repair in temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 Feb;72(2):277–84.
28. Coskun U, Candirli C, Kerimoglu G, Taskesen F. Effect of platelet-rich plasma on temporomandibular joint cartilage wound healing: Experimental study in rabbits. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019 Feb 1;47(2):357–64.
29. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: Intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010 Apr;18(4):472–9.
30. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: Study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13.
31. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: A systematic review and meta-analysis. Vol. 95, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014. p. 562–75.
32. Pihut M, Szuta M, Ferendiuk E, Zeńczak-Więckiewicz D. Evaluation of Pain Regression in Patients with Temporomandibular Dysfunction Treated by Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections: A Preliminary Report. *Biomed Res Int*. 2015;2014.
33. Hanci M, Karamese M, Tosun Z, Aktan TM, Duman S, Savaci N. Intra-Articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015 Jan 1;43(1):162–6.
34. Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG. Platelet-rich plasma injection as an effective treatment for temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Sep 1;73(9):1706–13.
35. Cömert Kiliç S, Güngörmüş M, Sümbüllü MA. Is Arthrocentesis Plus Platelet-Rich Plasma Superior to Arthrocentesis Alone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Aug 1;73(8):1473–83.
36. XIE YUAN, ZHAO KUN, YE G, YAO X, YU M, OUYANG H. EFFECTIVENESS OF INTRA-ARTICULAR INJECTIONS OF SODIUM HYALURONATE, CORTICOSTEROIDS, PLATELET-RICH PLASMA ON TEMPOROMANDIBULAR JOINT OSTEOARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2022 Sep 1;22(3).
37. Torul D, Cezairli B, Kahveci K. The efficacy of intra-articular injectable platelet-rich fibrin application in the management of Wilkes stage III temporomandibular joint internal derangement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Nov 1;50(11):1485–90.
38. Ghoneim NI, Mansour NA, Elmaghraby SA, Abdelsamea SE. Treatment of temporomandibular joint disc displacement using arthrocentesis combined with injectable platelet rich fibrin versus arthrocentesis alone. *J Dent Sci*. 2022 Jan 1;17(1):468–75.
39. Sielski M, Chęcińska K, Chęciński M, Sikora M. Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF) Administered to Temporomandibular Joint Cavities: A Scoping Review. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
40. Kumar N, Francis M, Sindhu VK S, Ramachandra V, Anilkumar PV, Fahad Khan M. Efficacy of Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF) in Managing Temporomandibular Joint Pain: A Prospective Clinical Study. *Cureus*. 2024 Feb 17;
41. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: A review. Vol. 21, *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. p. 1627–37.

42. Liu S sha, Xu L li, Fan S, Lu S ji, Jin L, Liu L kun, et al. Effect of platelet-rich plasma injection combined with individualised comprehensive physical therapy on temporomandibular joint osteoarthritis: A prospective cohort study. *J Oral Rehabil.* 2022 Feb 1;49(2):150–9.
43. Sharma P, Aurora JK, Dubey KN, Tandon P, Tiwari S. A comparative analysis between intra articular injections of injectable platelet rich fibrin versus platelet rich plasma in the management of temporomandibular disorders: A randomized control trial. *Natl J Maxillofac Surg.* 2023 May;14(2):249–55.
44. Guideline for good clinical practice E6(R2) step 5 2016.