

Tartu Ülikool
Meditsiiniteaduse valdkond
Hambaarstiteaduse instituut
Hambaarstiõpe

Jana Jakovleva

**ALALÕUALIIGESE OSTEOARTRIIDI RAVI VÕIMALUSED:
TROMBOTSÜÜTIDEGA RIKASTATUD PLASMA JA HÜALUROONHAPE**

Lõputöö

Juhendaja:

Dr. Oksana Ivask PhD, DDS

Tartu 2019

SISUKORD

SISUKORD	2
1. SISSEJUHATUS.....	3
2. TEMPOROMANDIBULAARLIIGESE OSTEOARTRIIT	4
3. TROMBOTSÜÜTIDEGA RIKASTATUD PLASMA EHK <i>PLATELET-RICH PLASMA (PRP)</i>	6
3.1 PRP ajaloost.....	6
3.2 PRP valmistamine ja süstimistehnika	6
3.3 <i>PRP</i> kasutamine	10
3.4 <i>PRP</i> süstimise kõrvalmõjud.....	12
3.5 Osteoartriidi ravi	12
4. HÜALUROONHAPE EHK <i>HYALURONIC ACID (HA)</i>	14
4.1 Hüaluroonhappe ajaloost	14
4.2 Hüaluroonhappe kasutamine.....	14
4.3 Hüaluroonhappe süstimistehnika	16
4.4 <i>HA</i> süstimise kõrvalmõjud.....	16
4.5 Osteoartriidi ravi	16
5. <i>PRP</i> JA <i>HA</i> VÕRDLEMINE OSTEOARTRIIDI RAVIMISEL	19
6. <i>PRP</i> JA <i>HA</i> KOMBINEERIMINE	20
7. KOKKUVÕTE.....	24
8. KASUTATUD KIRJANDUS:	26

1. SISSEJUHATUS

Tänapäeval on alalõualiigese haiguste osakaal kasvanud. Osteoartriit on levinuim temporomandibularliigese (*TML*) patoloogia (Leibur, Voog–Oras 2009). Osteoartriit on sagedane krooniline degeneratiivne häire, mis võib kaasa tuua märkimisväärseid kulutusi tervishoiusüsteemile. Osteoartriit võib haarata kõiki liigeseid (Sadabad jt 2016). Palju pööratakse tähelepanu alalõualiigese häirete ravimeetoditele. Olemas on invasiivsed, minimaalselt invasiivsed ja mitteinvasiivsed meetodid. Minimaalselt invasiivsed ravimeetodid sisaldavad endas kortikosteroidide, hüaluroonhappe (*HA* – *hyaluronic acid*) ja trombotsüütidega rikastatud plasma (*PRP* – *platelet rich plasma*) injektsioone, artroskoopiat ja artrotsenteesi.

Lõputöö eesmärgiks on anda lühiülevaade minimaalselt invasiivsest meetodist nagu *PRP* ja *HA* intraartikulaarsetest injektsioonidest temporomandibulaarliigese osteoartriidi ravimisel ja nende omavahelisest võrdlusest.

Käesoleva töö koostamiseks on kasutatud meditsiiniteemalised teadusartikleid ja õpikuid. Kasutati järgnevaid andmebaase: *MEDLINE*, *PubMed*, *Google Scholar*, *ResearchGate*. Andmete kogumise protsessis ingliskeelsed otsingusõnad olid järgmised: *platelet rich plasma*, *PRP*, *hyaluronic acid*, *HA*, *temporomandibular joint*, *TML*, *osteoarthritis*.

2. TEMPOROMANDIBULAARLIIGESE OSTEOARTRIIT

Osteoartriit (OA) on krooniline degeneratiivne liigese häire, mida iseloomustab tasakaalustamata homöostaas ja vähenenud rakuvälise maatriksi (*extracellular matrix e. ECM*) ladestus, liigese kõhre (*articular cartilage e. AC*) hõrenemine ning liigese kulumine pikaajalise mehaanilise ja põletikulise stressi tagajärjel (Russo 2016). Osteoartriidi etiopatogenees on kompleksne ning seotud paljude riskifaktoritega (Kalladka jt 2013). On palju soodustavaid tegureid nagu mehaaniline trauma, rasvumine, geneetilised tegurid, põletikuline liigesehaigus, vananemine, metaboolsed faktorid, osteoporoos ja ligamentne lõtvus. OA diagnoosimise aluseks on kliinilised ja radioloogilised uuringud (Saturveithan 2016).

Ligikaudu 15% maailma populatsioonist põeb osteoartriiti (Egloff jt 2012). Koormust kandvad liigesed nagu põlve-, puusa-, spinaal-, sõrmeliigesed on kõige sagedamini kahjustatud, samuti võib OA mõjutada teisi keha liigeseid: randme-, küünarnuki-, õla- ja temporomandibulaarliigest (Kalladka jt 2013). Epidemioloogilised uurignud näitavad, et rohkem kui 8.9%-l üldpopulatsioonist esineb TML osteoartriiti (Bousnakia jt 2017).

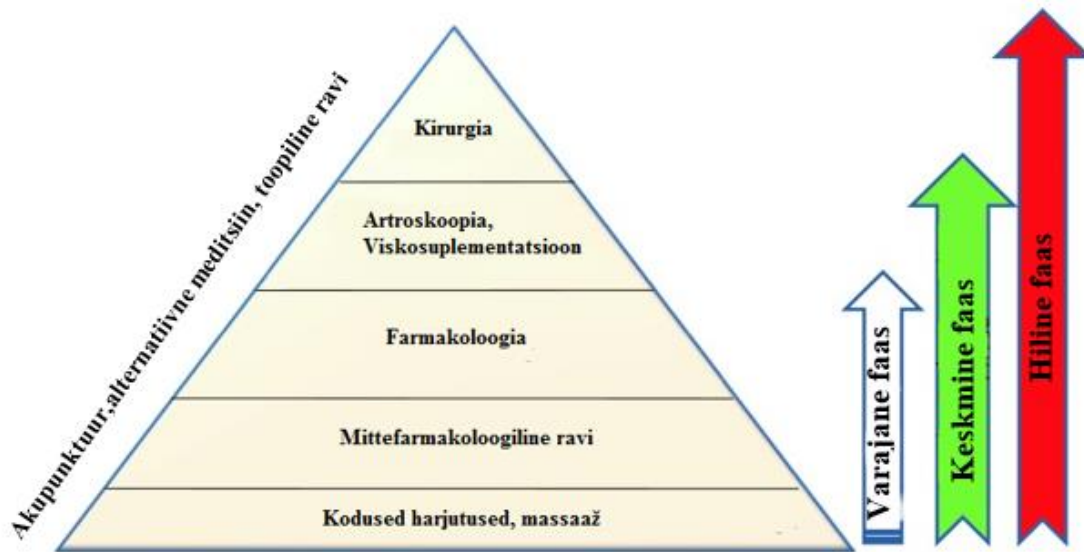
TML osteoartriit kahjustab kõhre, subkondraalset luud, sünoviaalmembraani ja teisi kõva- ja pehmeid kudesid, mis muudab TML uuenemist, tekitades erosioone (Kalladka jt 2013). Erinevalt põlveosteoartiidist, mis on peamiselt tingitud rasvumisest, vanadusest ja traumast, on TML osteoartriidi tekkepõhjus ebaselge (Bousnakia jt 2017). Korduval liigese mehaanilisel vigastusel vabanevad põletikulised tsütokiinid nagu näiteks IL-1 (tekitatud fibroblastitaoliste sünoviaalrakkude, makrofaagitaoliste sünoviaalrakkude ja kondrotsüütide poolt) ja TMF-a, mis avaldavad mõju kõhre kahjustumisele (Chen jt 2016).

Liigesekõhre limiteeritud paranemine on seotud selle vähese vaskularisatsiooniga ja kondrotsüütide madala mitootilise aktiivsusega. See võib kaasa tuua teiste liigeste kudede skleroosi tekkimise, subkondraalse luu turse ja sünooviumi põletiku, mis omakorda tekitab liigese jäikust, turset ja piirab liigese liikuvust, mis mõjutab negatiivselt elukvaliteeti (Russo 2016).

OA ravi eesmärgiks on valu ja põletiku leevendamine, funktsiooni ja elukvaliteedi parandamine (Russo 2016), pidurdamiseks varakult liigesekõhre destruktsiooni, sealhulgas ka tsütokiinide ning põletikumediaatorite sünteesi inhibeerimine (Leibur, Voog – Oras 2009).

TML degeneratiivsete häirete teraapia (vt joon. 1) on keskendunud funktsionaalse valu leevendamisele ja normaalse lõualuu liikuvuse taastamisele nendel patsientidel. Esmalt

kasutatakse mitteinvasiivseid meetodeid, mis hõlmavad pulseerivat elektrilist stimulatsiooni, akupunktuuri (Kalladka jt 2013), füsioteraapiat, stabiliseeriva splindi kasutamist ja farmakoloogilist ravi. Patsientidel, kelle sümptomid püsivad ja degeneratsiooni raskusaste on suurem, võib rakendada minimaalselt invasiivseid ravimeetodeid, nagu näiteks injektsioonid hüaluroonhappe, PRP ja kortikosteroididega, artrotsenteesi ja artroskoopiat (Dolwick 1997 ja Stiesch-Scholz jt 2005).



Joonis 1. Osteoartriidi ravipüramiid (Kalladka jt 2013). *Kalladka M. et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Diagnosis and Long-Term Conservative Management: A Topic Review. 2013.*

3. TROMBOTSÜÜTIDEGA RIKASTATUD PLASMA EHK *PLATELET-RICH PLASMA (PRP)*

3.1 PRP ajaloost

Trombotsüütide kontsentraatide tehnikat võib klassifitseerida neljaks perekonnaks lähtudes fibrini sktuuurist ja leukotsüütide sisaldusest: puhas trombotsüütidega rikastatud plasma (*P-PRP*) ning leukotsüütide ja trombotsüütidega rikastatud plasma (*L-PRP*) on vedelad trombotsüütide suspensioonid; puhtad trombotsüütidega rikastatud fibrinid (*P-PRF*) ning leukotsüütide ja trombotsüütidega rikastatud fibrinid (*L-PRF*) on tahked fibrinimaterjalid ja neid ei saa süstida vedela lahuseks (Liu jt 2014). Seega trombotsüütidega rikastatud plasma (*platelet-rich plasma, PRP*) ka on tuntud kui trombotsüütidega rikastatud kasvufaktorid (*growth factors, GFs*), trombotsüütidega rikastatud fibrin (*platelet-rich fibrin, PRF*), trombotsüütide kontsentraat (Alves jt 2017).

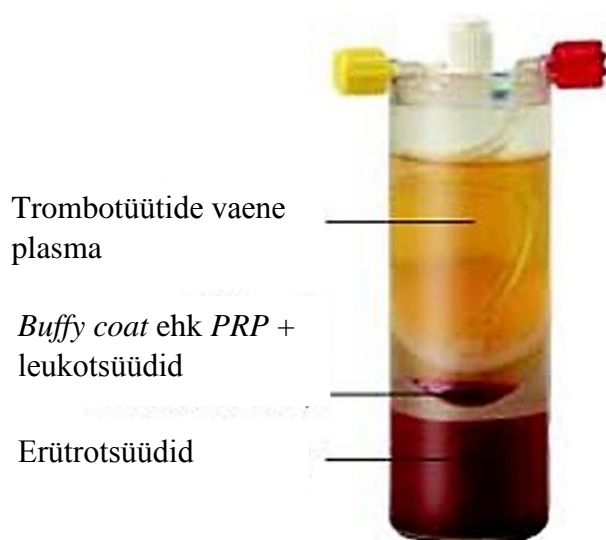
PRP kontseptsioon ja kirjeldus sai alguse hematoloogia valdkonnast (Andia jt 2013). Hematoloogid võtsid kasutusele termini *PRP* 1970. aastal, et kirjeldada plasmat, mille trombotsüütide arv ületab arvu perifeerses veres, mida algselt kasutati trombotsütopeeniaga patsientidel vereülekaneks (Alves jt 2017). M.Ferrari hakkas *PRP*-d kasutama esimesena 1987.aastal kardioloogias, edasi on *PRP* levinud ortopeediasse, oftalmoloogiasse, otolarüngoloogiasse (Hassan jt 2016) ning umbes samal ajal võeti see meetod kasutusele suu- ja näolõualuukirurgias *PRF*-na (*platelet rich fibrin*), fibrini adherentsuse ja homöostaatiliste omaduste ja *PRP* rakkude proliferatsiooni stimuleerimise tõttu (Alves jt 2017).

Seejärel on *PRP*-d kasutatud professionaalsetel sportlastel skeetilihaste vigastuste korral. Teised meditsiinilised valdkonnad, mis samuti *PRP*-d kasutama hakanud on pediaatriline kirurgia, günekoloogia, uroloogia, plastiline kirurgia (Andia jt 2015). Hiljuti hakati *PRP*-d rakendama dermatoloogias näiteks kudede regenereerimisel, haavade paranemisel, armide revisjonis, naha uuendamisel ja alopeetsia korral (Li jt 2012).

3.2 PRP valmistamine ja süstimistehnika

Intraartikulaarsetele *PRP* injektsioonidele eelneb perifeerse vere kogumine patsiendi ulnaarveenist. Vastavalt protseduuri nõuetele kasutatakse ühekordseid suletud katsuteid naatriumtsitraadiga (antikoagulant). Kohe pärast vere kogumist tuleb veri segada tsitraadiga ja tsentrifuugida, jälgides protokollit (pöörded minutis jms). Pärast erütrotsüütide ja plasma

eraldamist saadakse kolm kihti: trombotsüütide vaene plasma ehk *PPP* ehk *Platelet Poor Plasma*, trombotsüütidega rikastatud plasma ja eraldatud erütrotsüütid (vt joon. 2). Protseduuri käigus viaalis tekkiv pealmine supernataantne plasma kõrvaldatakse (Liu jt 2014) ning süstlasse aspireeritakse ettevaatlikult trombotsüütidega rikastatud plasma. Valmistatud kontsentraat on TML-sse süstimiseks valmis (vt joon. 3) (Hegab jt 2015).

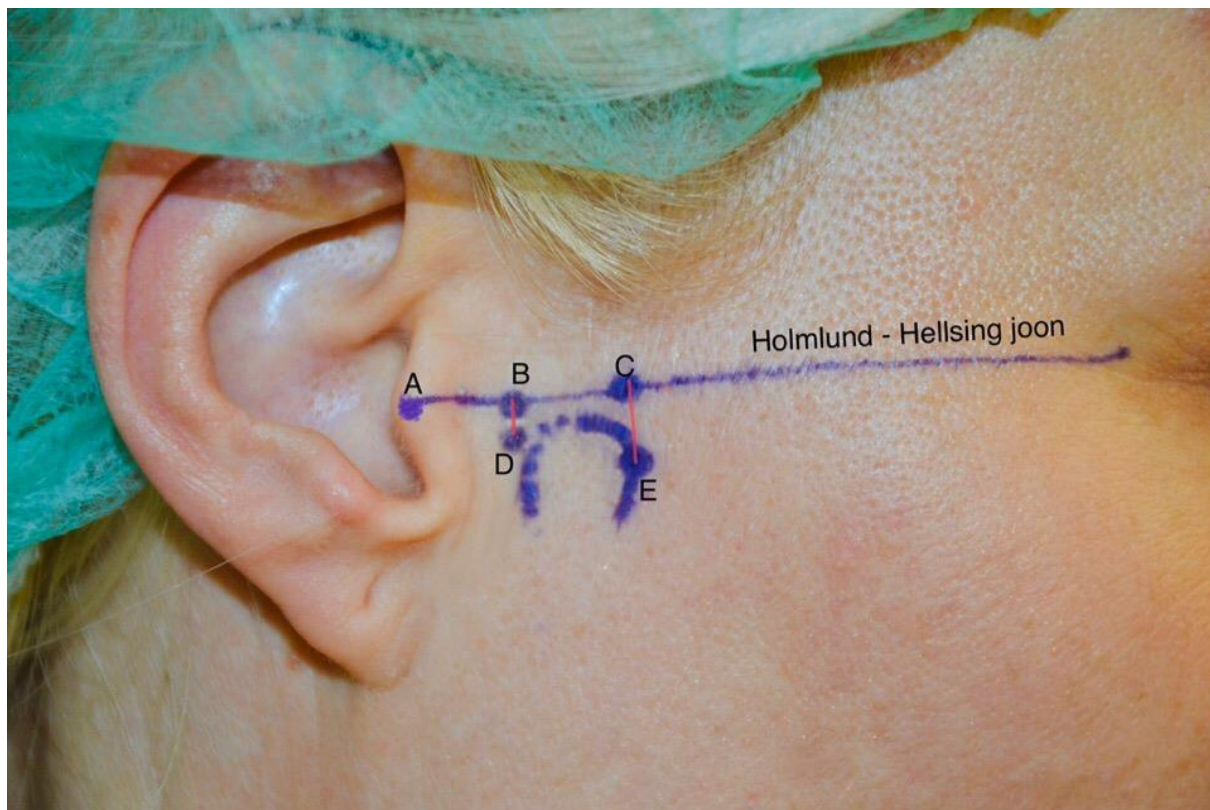


Joonis 2. *PRP* preparaat pärast tsentrifugimist (Fitzpatrick jt 2017). *Analysis of Platelet-Rich Plasma Extraction.*



Joonis 3. *PRP* valmispreparaat süstlas.

PRP viimisel TML-sse kasutatakse kindlaid orientiire (*Holmlund - Helsing line*), mis ühendvad traagust ja välimist silmanurka. Märgistatakse sisenemise punkt, mis paikneb piki *Holmlund -Helsing* joont 10 mm traagusest eespool ja 2 mm allapool joont (vt joon. 4, D punkt).



Joonis 4. Süstekohtade orientiirid *Holmlund – Helsing* joone all (D ja E punktid).

Naha pind desinfitseeritakse. Esmalt süstitakse liigesõnde ja periartikulaarsele koele anesteetikumi. *PRP* võib viia TML-sse kombineeritult artrotsenteesiga (vt joon. 5) või ilma.



Joonis 5. Artrotsentees ehk liigese loputamine füsioloogilise lahusega.

Artrotsenteesi puhul torkekohaks on kaks punkti, s.t. üks paikneb samamoodi piki *Holmlundi-Hellsing* joont 10 mm traagusest eespool ja 2 mm allpool joont ning teine 20 mm traagusest eespool ja 10 mm allpool joont (vt joon. 4, D ja E punkt).

Uuringud on näidanud, et kombineeritult artrotsenteesiga on saadud paremad tulemused (Manfardini jt 2012). Mõned teadlased soovivad kasutada 1 tund enne protseduuri antibiootikumi profülaktilises annuses ehk 2 g amokitsilliini. Penitsilliini rea antibiootikumide allergia puhul manustatakse klindamütsiini 600 mg (Machon jt 2013).



Joonis 6. PRP süstimine liigesesse.

3.3 PRP kasutamine

Viimase kümne aasta uuringud on näidanud kasvufaktorite tähtsust luu- ja lihaskonna haigustest paranemisel ning üha enam on pööratud tähelepanu trombotsüütidega rikastatud plasma (*PRP*) väljatöötamisele ja kasutamisele (Russo 2016). Trombotsüütidega rikastatud plasma on bioloogiline teraapia kontsentreeritud trombotsüütidega patsiendi enda verest (Bousnakia jt 2017).

PRP-d kasutatakse laialdaselt peaaegu kõikides kirurgia valdkondades, eriti ägedate kirurgiliste seisundite ja krooniliste troofiliste haavandite ravis (Eppley jt 2004). Selline ravi on populaarne spordimeditsiinis, ortopeedias ning degeneratiivsete kõhre defektide ja osteoartriidi (OA) ravis (Kon jt 2010).

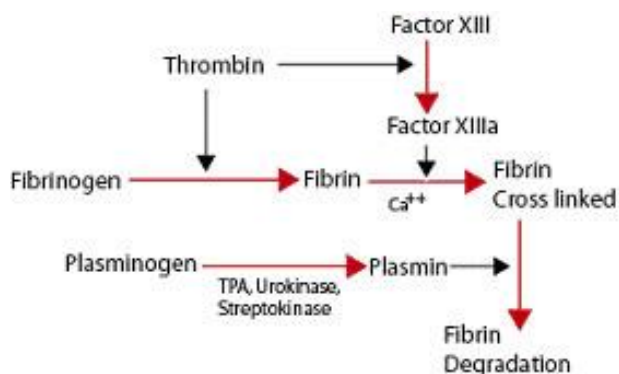
Kaasaegsed uuringud arenenud maades demonstreerivad *PRP* ravi efektiivsust. *PRP* sisaldab trombotsüütide kontsentrati (2-10 korda rohkem esialgselt kontsentratsioonist), mida saadakse patsiendi enda verest tsentrifuugimise teel. Trombotsüütide elektroniidid graanulid ja α -graanulid ekspresseerivad rohkem kui 1500 aktiivset proteiini. Tihegraanulites aga asuvad mittemetaboolsed adenosiintrifosfaat (ATP) ja adenosiindifosfaat (ADP), serotoniin ja kaltsium (Saturveithan 2016).

Alfa-graanulid sisaldavad vereliistakute adhesioonivalke: fibrogeeni, fibronektiini, *von Willebrand*'i faktorit (VWF), trombospondiini ja vitronektiini. Samuti sisaldavad α -graanulid erinevaid kasvufaktoreid, mis soodustavad paranemisvõimet degeneratiivsete protsesside korral. Lisaks sellele asuvad α -graanulites verehüübimisesosalevad faktorid V ja XI, kininogeen ja plasminogeeni aktivatsiooni inhibiitor-1 (Saturveithan 2016).

Aktiivsetest trombotsüütidest vabanevad mitogeensed ja kemotaktilised kasvufaktorid (Eppley jt 2004). Pehme- ja kõvakudede paranemiskaskaadi algatavad trombotsüütide kasvufaktori PDGF isomeerid, trombotsüütide faktor PF-4, interleukiin-1 (IL-1), trombotsüütide angiogeneesi faktor PDAF, transformeeriva kasvufaktori TGF erinevad isomeerid, endoteeli kasvufaktor VEGF, insuliinisarnane kasvufaktor IGF, fibroblastide kasvufaktor FGF, epidermise kasvufaktor EGF, epiteelirakkude kasvufaktor ECGF, trombotsüütide endoteliaalne kasvufaktor PDEGF, osteonektiin, osteokaltsiin. Need valgulised regulaatorained kuuluvad tsütokiinide, kasvufaktorite ja kemokiinide rühmadesse, mis on vajalikud rakkude paljunemiseks, sidekoelise maatriksi moodustumiseks, osteoidi tootmiseks ja kollageeni sünteesiks (Märtson 2012).

Trombotsüütidega rikastatud plasmas on trombotsüütide arv ca. $2000 \times 10^9/L$, trombotsüütide normaal arv inimese veres on ca. $150 - 350 \times 10^9/L$ (Albanese 2013).

Trombotsüütidega rikastatud plasma abil võib saavutada hemostaasi, kuna fibriinhüübe tekkimisel algab trombotsüütide aktiveerimine ja nende agregatsioon. Verehüübe tekitatakse fibriini polümerisatsiooni poolt, mis moodustub fibrinogeeni kaudu kaltsiumi iooni ja trombiini juuresolekul (vt joon. 7). Lisaks hemostaasile annab fibriinhüübe kudede moodustavate rakkudele (*tissue-forming cells*) maatriksi, koosnedes fibroblastidest, mis vastutavad kollageeni sünteesi ja endoteeli rakude angiogeneesi eest (Eppley jt 2004).



Joonis 7. Encyclopædia Britannica, Inc. 1997.

Antud kasvufaktorite efekti rakkude ning haavade paranemisele on väga põhjalikult uuritud. Kõige rohkem uuritud kasvufaktor on PDGF. PDGF vabanemisel tekib kemotaktiline toime monotsüütidele, neutrofiilidele, fibroblastidele, mesenhümaalsetele tüvirakkudele ja osteoblastidele. PDGF on ka võimas fibroblastide ja silelihasrakkude mitogeen ning osaleb kõigis haava paranemise faasides, sealhulgas angiogeneesis, kiulise koe moodustamises ja reepitalisatsioonis (Eppley jt 2004).

3.4 PRP süstimise kõrvalmõjud

PRP süstimine hõlmab inimese enda trombotsüütide kasutamist, mistõttu kõrvaltoimeid tavaliselt ei esine. Siiski on võimalik, et inimesel võib tekkida süstekohaga seotud ärritus, valu või verejooks. *PRP* süstide teine sagedasem kõrvaltoime on põletiku ja valu suurenemine pärast süstimist, närvi parees (Hassan jt 2016, Machon jt 2013). Süsteemsed reaktsioonid nagu näiteks palavik, sepsis ja üldine nõrkus on väga haruldased kõrvalmõjud (Hegab 2015).

PRP injektsioonid ei ole soovitatavad veritsushäiretega patsientidele, hüübimisvastaseid ravimeid kasutavatele patsientidele, pahaloomuliste haiguste korral, ägedate infektsioonide puhul ja raseduse korral (Machon jt 2013). *PRP* kasutamise vastunäidustuseks on trombotsüütide düsfunktsiooni sündroom, trombotsütopeenia, hüpofibrinogeneemia ja hemodünaamiline ebastabiilsus (Floryan jt 2004).

3.5 Osteoartriidi ravi

On näidatud, et *PRP*-l on põletikuvastased, valuvaigistavad ja antibakteriaalsed omadused. *PRP* taastab ka intraartikulaarset hüaluroonhapet, suurendab kondrotsüütide glükoosaminoglükaani sünteesi, tasakaalustab liigese angiogeneesi ja pakub karkassi tüvirakkude migratsiooniks. Teaduslikud uuringud on näidanud, et *PRP* stimuleerib rakkude proliferatsiooni ja samuti kõhre maatriksi tootmist kondrotsüütidest ja luuüdist pärinevate mesenhümaalsetest rakkudest, samuti suurendab *HA* produktsiooni sünoviotsüütide kaudu. Pehme kudede paranemine on oluliselt edukam *PRP*-ravi saavatel patsientidel võrreldes patsientidega, kes ei saanud *PRP*-d (Albanese 2013). Samas on prekliinilistes loomkatsetes näidatud, et *PRP* aeglustab osteoartriidi progresseerumist, kuid tulemused, mis puudutavad *PRP* kasutamist kõhre ja luu defektide parandamiseks, on vastuolulised (Hegab jt 2015).

Machon ja teised kasutasid *PRP*-d TML OA-ga patsientidel. 70% -l osalejatest esines valu vähenemine ja lõualuu liikuvuse paranemine. Oma uuringus süstisid nad *PRP*-d liigesesse 2 korda järjest 2-nädalase intervalliga (Machon jt 2013). On tehtud ka teisi ortopeediateemalisi

uuringuid, mis näitavad paremat ravitulemust, kui *PRP*-d süstitakse 3-5 nädalaste intervallidega (Kon jt 2011).

Lin ja teised võrdlesid 2018.a uuringus kahte gruppi patsiente: esimesele grupile tehti *PRP*-d koos artrotsenteesiga (ehk *A+PRP*), teisele *PRP*-d monoteraapiana. Kõikidel patsientidel oli diagnoositud TML osteoartriit. Mõlemas grupis saadi head tulemused, statistiliselt olulisi erinevusi kahe grupi vahel ei ilmnunud, ning *A+PRP* grupp näitas lisaks peavalu ja müofatsiaalse valu paranemist (Lin jt 2018).

4. HÜALUROONHAPE EHK *HYALURONIC ACID (HA)*

4.1 Hüaluroonhappe ajaloost

Hüaluroonhape on suure molekulmassiga biopolüsahhariid, mis avastati esmakordselt 1934. aastal Karl Meyer'i ja tema assistendi John Palmer'i poolt veise silma klaaskehast. Hüaluroonhape on naturaalne biopolümeer, mis omab olulisi bioloogilisi funktsioone bakteritel ja loomadel (*higher animals*), sealhulgas ka inimestel (Necas jt 2008).

Meyer ja teised leidsid, et aine sisaldas kahte suhkrumolekuli, millest üks oli uroonhape. Mugavuse pärast pakkusid nad välja nime „hüaluroonhape”. Populaarne nimi on moodustatud sõnadest “*hyalos*”, mis tähendab kreeka keeles “klaasi”, ja uroonhappest (Meyer jt 1934). Balazs jt. 1986. aastal andsid nime - “hüalorunaan” (Balazs jt 1986).

Hüaluronaani esimene meditsiiniline kasutamine inimestel oli klaaskeha asendamine silmaoperatsiooni ajal 1950. aastate lõpus. Kasutatavat kõrge hüaluronaani eraldati algselt inimese nabaväädist, kukkede harjadest ja loomakõhrest. Karl Mayer ja teised käsitlesid seda 1950. aastatel esmalt happena (Meyer jt 1934), kuid füsioloogilistes tingimustes toimis see soolana (naatriumhüaluronaadina) (Necas jt 2008).

Esmakordselt kirjeldasid *HA* kasutamist põlve osteoartriidi ravis 1971. aastal Rydell ja Balazs ning 1982. aastal Helfet (Fakhari jt 2013). Sellest ajast alates on paljud uuringud tõestanud, et kõrge molekulaarmassiga *HA* süstid põlve OA korral annavad hea ravitulemuse. Arvati, et sarnast kasu võib saavutada ka TML osteoartriidi ravimisel. Kopp ja teised publitseerisid 1985. ja 1987. aastal esmakordselt uuringu hüaluroonhappe lühiajalistest ja pikaajalistest tulemustest TML-s OA korral (Triantaffilidou 2013).

4.2 Hüaluroonhappe kasutamine

Hüaluroonhape (*HA*) on sünoviaalvedelikus esinev kõrgmolekulaarne polüsahhariid, mis vastutab sünoviaalvedeliku viskoelastsuse eest ning säilitab kondrotsüütide funktsioone. See on suur glükosaminoglükaan (*GAG*), mis koosneb pikkadest korduvatest glükuroonhappe ja N-atsetüülglükoosamiini disahhariididest. B-tüüpi sünoviaalrakkudes produtseeritakse kõrgmolekulaarset hüaluroonhapet, mis on sünoviaalvedeliku põhikomponendiks. Liigeseõõnes mängib *HA* olulist rolli liigese lubrikatsioonis ja homöostaasi säilitamises, sünoviaalvedeliku reoloogilised omadused sõltuvad otseselt *HA* kontsentratsioonist ja molekulaarmassist. Hüaluroonhappe kontsentratsioon ja molekulaarmass vähenevad oluliselt reumatoidartriidi ja osteoartriidi korral. Dahl jt näitavad, et *HA* molekulaarmassi normväärtus

sünoviaalvedelikus on 7000 kDa (Dahl jt 1985). Artriidiga patsientidel langeb see arv 4800 kDa-ni (Takahashi jt 2004). Teises uuringus väidetakse, et osteoartriidi progresseerumise ajal liigeses endogeenne hüaluroonhape depolümeeritakse kõrgest molekulaarmassist (6500–10900 kDa) madala molekulaarmassiga hüaluroonhappeks (2700–4500 kDa), mis omakorda vähendab sünoviaalvedeliku mehaanilisi ja viskoelastseid omadusi (Bowman jt 2018).

HA annab sünoviaalvedelikule viskoelastsed omadused ja soodustab liigese lubrikatsiooni (Musumeci jt 2013). *HA* omab palju pleiotroopseid signaalseid omadusi, sealhulgas on näidatud põletikuvastaseid, antiapoptootilisi, antiangiogeenseid ja antifibrootilisi toimeid OA puhul loomsetes katsetes (Abate jt 2010). Saavutatakse valuvaigistav, anaboolne ja kondroprotektiivne toime. Põletikuvastaseks toimeks on fagotsütoosi, kemotaksise, prostaglandiinide sünteesi inhibitsioon, samuti sünoviaalvedelikust vabade radikaalide elimineerimine (Triantaffilidou jt 2013). Samuti moduleerib *HA* maatriksi metalloproteinaaside põletiku inhibeerivat toimet (Russo 2016).

Eesti osteoartriooni ravijuhendis mainitakse, et sünoviaalvedeliku vähenenud tekke korral võib seda asendada biosünteesi teel saadud hüaluroonhappega, mis stimuleerib sünoviaalrakke tootma liigesevedelikku (Birkenfeldt jt 2008).

Ravi hüaluroonhappe preparaatidega nimetatakse viskosuplementatsiooniks. Viskosuplementatsiooni kontseptsioon, mille pakkus esmakordselt välja Balazs, põhineb hüpoteesil, et hüaluroonaadi liigesesisene süstimine võib parandada sünoviaalvedeliku reoloogilisi omadusi, soodustada kõrgmolekulaarset endogeenset hüaluroonaadi sünteesi ja seeläbi parandada liigese liikuvust ja vähendada valu (Balazs 2004). Intraartikulaarse viskosuplementatsiooni lisamist *HA* abil liigesesse peetakse laialdaselt efektiivseks raviks valu ja funktsiooni parandamisel, kuna see omab kaitsvat toimet liigesekõhrele, toimides määrdeainena ja amortisaatorina (*shock absorbent*) (Saturveithan 2016).

Juhul kui teised konservatiivsed meetodid tulemust ei anna, siis võiks kasutada *HA* viimist liigesesse alternatiivse meetodina. *HA* omab paremat raviefekti siiski OA varases staadiumis, kui liigeste morfoloogilised muutused ei ole veel ulatuslikud (Machon jt 2013). Hüaluroonaati kasutatakse erinevate liigeste ravi puhul: põlve-, õla-, puusa-, temporomandibulaar- ja teiste liigeste puhul (Triantaffilidou jt 2013).

Kuigi eksogeenne *HA* ei taasta ega asenda sünoviaalvedeliku endogeense depolümeeriseeritud *HA* täielikke omadusi ja aktiivsust, võib see mitmete mehhanismide kaudu põhjustada siiski valu leevendumist. Need mehhanismid sisaldavad endas proteoglykaani ja / või

glükosaminoglükaani sünteesi, tekitavad põletikuvastast toimet ja viskoelastsuse säilitamist (Bowman jt 2018).

4.3 Hüaluroonhappe süstimistehnika

Hüaluroonhappe süstimisel kasutatakse samu meetodeid, mida eelnevalt kirjeldatud *PRP* puhul (vt *PRP* süstimistehnika), kasutatakse samu orientiire (*Holmlund-Hellsing line*), mis ühendavad traagust ja välimist silmanurka (vt joon. 4). Sarnaselt *PRP* süstimisega eeldab hüaluroonhappe süstimistehnika nahapinna desinfitseerimist ja lokaalanesteesia kasutamist. *HA-d* võib kasutada monoterapiana või koos artrotsenteesiga (Guarda-Nardini jt 2009). Efektivsem on kombineeritud ravi ehk enne *HA* süstimist tuleb teostada TML artrotsentees (Manfredini jt 2012).

4.4 HA süstimise kõrvalmõjud

Viskosuplementatsioonravi on üsna ohutu protseduur, kuid on registreeritud juhtumeid, mille puhul on tekkinud süstimisjärgselt periartikulaarsete kudede või välise kuulmekanali mööduv turse, ipsilateraalne ajutine hambumuse häire, orbikulaarse piirkonna (*n.facialis*) prees, preaurikulaarne hematoom (Vaira jt 2017). Kõrvaltoimed kaovad tavaliselt 2 - 7 päeva pärast ilma terapeutilise sekkumiseta, need ei piira igapäevaelu tegevusi (Abate 2008). Samuti on täheldatud injektsioonikoha hüperemiat, turset, valu ja erüteemi. Protseuurijärgselt võib harvadel juhtudel tekkida nekroos, liigese mädane põletik, pindmine tromboflebiit (Fan jt 2016).

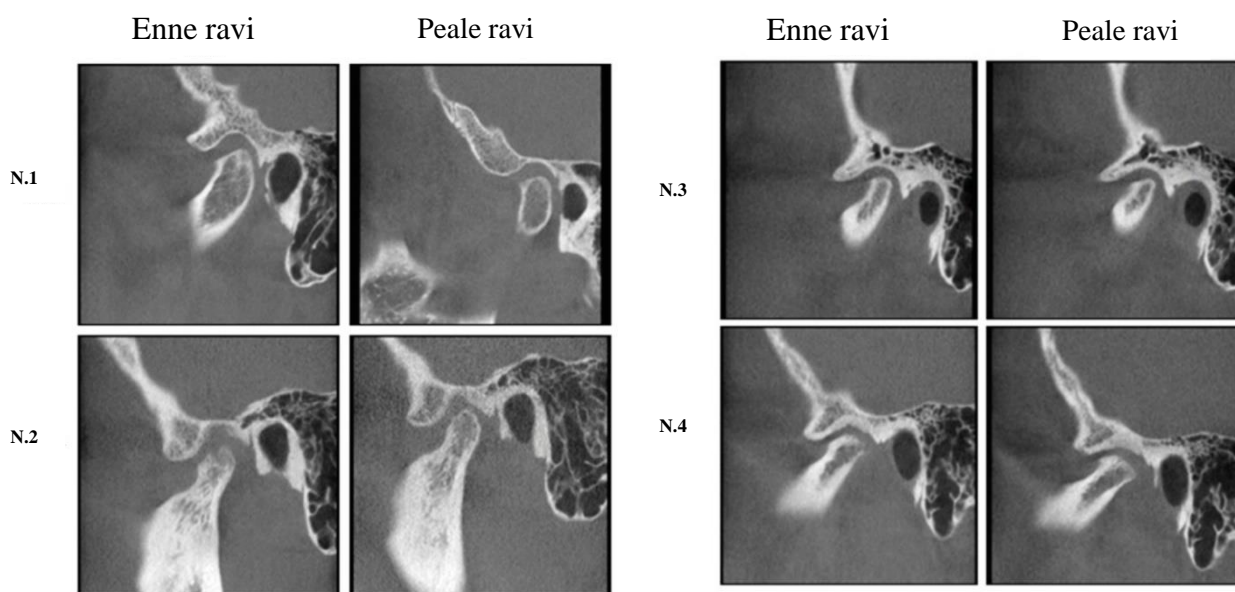
4.5 Osteoartriidi ravi

Manfredini jt on leidnud, et *HA* positiivsed tulemused püsisid kuni 24 kuud. Võrreldes platseebogrupiga (*NaCl* 0,9%) vähenes oluliselt intraartikulaarne valu, paranes liigese funktsioon ning seeläbi elukvaliteet (Manfredini jt 2010).

Padova Ülikooli teadlased Guarda-Nardini jt Itaaliast uurisid 2011.a artrotsenteesi ja *HA* efektiivsust patsientidel, kellel olid diagnoositud TML põletikulised ja degeneratiivsed häired. Nad leidsid, et *HA* järjestikune süstimine (1 ml *Hyalgan 20mg/2ml* 1 kord nädalas 5 nädalat) artrotsenteesi järgselt omab positiivset mõju. See tähendab, et üle 85%-l patsientidest valu vähenes (*VAS* skaalal) (Guarda-Nardini jt 2011). Töötati välja protokoll, mille alusel süstiti *HA-d* kolmel korral: esimese ja teise süsti vahel oli 1-kuuline, seejärel 3-kuuline intervall. Eriti efektiivne on valu vähendamisel ja funktsiooni parandamisel artrotsentees koos *HA*

injektsioonidega (Gurung jt 2017). Samad tulemused on saadud Guarda-Nardini jt poolt ka 2016.a. (Guarda-Nardini jt 2016).

Sun jt Hiinast, Sichuani Ülikoolist on leidnud, et naatriumhüaluroonaadi (*Sofast, 20mg/2ml*) süstimine kord nädalas ühe kuu jooksul TML-sse ei näidanud olulist mõju luu destruktsiooni progresseerimisele ja ärahoidmisele pikaajalisel ja lühiajalisel jälgimisel. Mõnede patsientide puhul aga näitas *CBCT (cone-beam computed tomography)* paranenud liigese kontuuri, vähenenud skleroosi ja erosiooni kondüüli ehk liigesepea pinnal, kuid enamikel patsientidel täheldati siiski haiguse progresseerumist. Seda illustreerib *CBCT* uuring neljal patsiendil: esimesel patsiendil enne ravi (vt joon. 8a *N.1 enne ravi*) oli lamenenud liigesepea pind, osteofüüt, skleroos; 14 kuud peale ravi (vt joon. 8a *N.1 peale ravi*) näeb liigesepea välja suhteliselt patoloogiata. Teisel patsiendil (vt joon. 8a *N.2 enne ravi*) esineb enne ravi liigesepea erosioon ja skleroos, *glenoid fossa* ehk liigeselohu muutused, 8 kuud peale ravi on liigesepea struktuur normide piires (vt joon. 8a *N.2 peale ravi*). Kolmandal patsiendil enne ravi (vt joon. 8b *N.3 enne ravi*) on nähtav liigesepea kerge skleroos anterioorsel pinnal ja 6 kuud peale ravi (vt joon. 8b *N.3 peale ravi*) anterioorsel pinnal lamenemine ja skleroos lisandunud osteofüüt. Neljandal patsiendil (vt joon. 8b *N.4 enne ravi*) on liigesepea skleroos ja lamenemine ning 9 kuud peale ravi (vt joon. 8b *N.4 peale ravi*) on skleroos ja osteofüüt suurenenud (vt joon. 8a ja 8b).



Joonised 8a ja 8b. *CBCT* uuring kinnise suuga sagitaalses projektsioonis peale HA süstimist TML-sse (Sun jt 2018).

Teisalt tõestasid nad, et naatriumhüaluroonaadi süstimine mõjutas positiivselt osteoartriidi kliiniliste sümptomite leevendumist ja suu maksimaalset avamist nii pikaajalisel kui ka lühiajalisel jälgimisel (Sun jt 2018).

On leitud seos HA molekulaarmassi suuruse ja süstide arvuga. Mida madalam on molekulaarmass, seda suurem on süstide arv (Manfredini jt 2010).

5. *PRP* JA *HA* VÕRDLEMINE OSTEOARTRIIDI RAVIMISEL

Intraartikulaarsete *PRP* ja *HA* süstide efektiivsusest on leitud vastuolulisi järeldusi. Mõnede autorite sõnul tekitavad *PRP* ja *HA* süstid sarnaseid kliinilisi tulemusi (Hossameldin jt 2017, Comert jt 2016, Martino jt 2018), teised on siiski tõestanud, et *PRP* annab paremaid tulemusi kui *HA* (Yu jt 2018).

Aastal 2017 Floridas Hossameldin'i jt poolt tehtud uurigus võrreldi *PRP* ja *HA* intraartikulaarsete süstide efektiivsust. Kõik patsiendid olid eelnevalt läbinud TML artroskoopia. Statistiliselt olulist erinevust kahe grupi vahel ei täheldatud, mõlemad grupid demonstreerisid TML funktsiooni paranemist ja valu vähenemist (Hossameldin jt 2017).

Hegab jt Al-Azhar Egiptuse Ülikoolist avaldasid 2015. aastal uuringu, mille eesmärk oli võrrelda TML liigese funktsiooni paranemist, valu leevendumist ja suu maksimaalset avanemist uuringurühmade vahel. Uuringus võrreldi tulemusi kahes grupis, esimesene grupp sai raviks *PRP*-d ja teine *HA*-d. Ühele grupile süstiti 1 kord nädalas intraartikulaarselt 1 ml autoloogset *PRP*-d peale artrotsenteesi 50 ml *Ringer*'i lahusega kolme nädala vältel. Teisele grupile süstiti intraartikulaarselt 1 ml madalamolekulaarset *HA*-t peale artrotsenteesi 50 ml *Ringer*'i lahusega, samuti kokku 3 nädalaste vahedega.

Antud uuringu tulemused näitasid, et vähenesid oluliselt liigese valu ja helid, paranes funktsioon. Ühe-, kolme- ja kuuekuulisel jälgimisel oli *HA* efektiivsem sümptomite paranemisel. Pikemaajalisel jälgimisel (kuni aasta) oli siiski *PRP* grupil tulemus parem, s.t *PRP*-süstidega saavutatud maksimaalne suu avamine 12-kuulise jälgimisintervalliga on suurem (mediaan 41 mm), *HA* grupis oli see väiksem (39 mm).

Erinevused süstimistehnikas ja *PRP* koostises teevad tulemuste võrdlemised keeruliseks. *PRP* manustamisega seotud protseduuride võimalikud tüsistused on kerged; seetõttu tundub see ravimeetod olevat ohutu (Hegab jt 2015).

6. PRP JA HA KOMBINEERIMINE

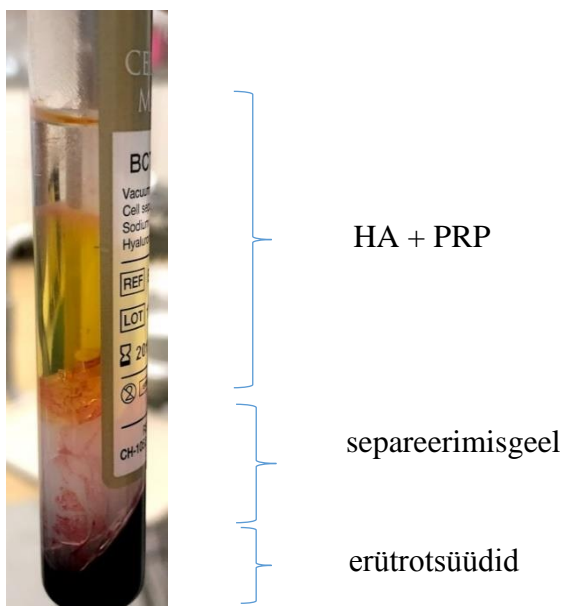
HA ja *PRP* ravimeetodeid saab kombineerida, muutmata mõlema preparaadi algseid omadusi. Sundman jt võrdlesid *PRP* või *HA* mõju põletikulistele protsessidele, mõõdetuna TNF-a, IL-6 ja IL-8 valkude abil. Uuringu tulemusena leiti, et mõlemad ravimeetodid vähendasid TNF-a produktsiooni, kuid IL-6 vähenes ainult *HA* preparaatides, kuid mitte *PRP*-s. Kataboolsete ensüümide ekspressioon (metalloproteinaasid) vähenes sünoviotsüütidest ja kondrotsüütidest rohkem *PRP*, kui *HA* kasutamisel. *PRP* stimuleeris fibroblastide migratsiooni sama hästi kui *HA*, kuid see toime oli tõhusam, kui *HA-d* kombineeriti *PRP*-ga. Tõepoolest, *HA* + *PRP* ravi puhul täheldati fibroblastide liikuvuse suurenemist rohkem kui hüaluroonhappel monoterapiiana (Abate jt 2015).

Eeldatakse, et *PRP* ja *HA* kombineerimine võib tagada parima tulemuse osteoartriidi ravimisel (Renevier jt 2018). *Cellular Matrix* ehk rakuline maatriks kuulub personaalse meditsiini valdkonda, mis on kavandatud trombotsüütidega rikastatud plasma valmistamise jaoks hüaluroonhappe olemasolul (Renevier jt 2018). Kuna *HA* viskosuplementatsiooni eesmärk on vähendada valu ja parandada sünoviaalvedeliku viskoelastsust ning trombotsüütidega rikastatud plasma (*PRP*) tekitab võimalikku kõhre regenereerimist, siis *HA* ja *PRP* kombinatsioon võib pakkuda koe parandamiseks palju eeliseid, s.t. konjugeerida *HA* viskosuplementatsiooni *PRP* regeneratiivsete omadustega (Russo 2016).

In vitro uuring tõestab, et *PRP* parandab *HA* bioloogilisi omadusi ja vastupidi, *HA* hõlbustab *PRP*-st aktiivsete ainete vabanemist, luues rakkude ümber peritsellulaarse bioaktiivse karkassi, soodustades seeläbi kõhre regenereerimist ja OA põletiku inhibeerimist (Cervelli jt 2010).

Prantsusmaal 2013.–2014. aastatel läbi viidud uuring seisnes ravis kolme põlve intraartikulaarse injektsiooniga (*PRP/HA* kombinatsioon, *Cellular Matrix A-CP HA Kit*, *Regen Lab SA, Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland*), mille valmistamisel jälgiti korrektselt kasutusjuhendit.

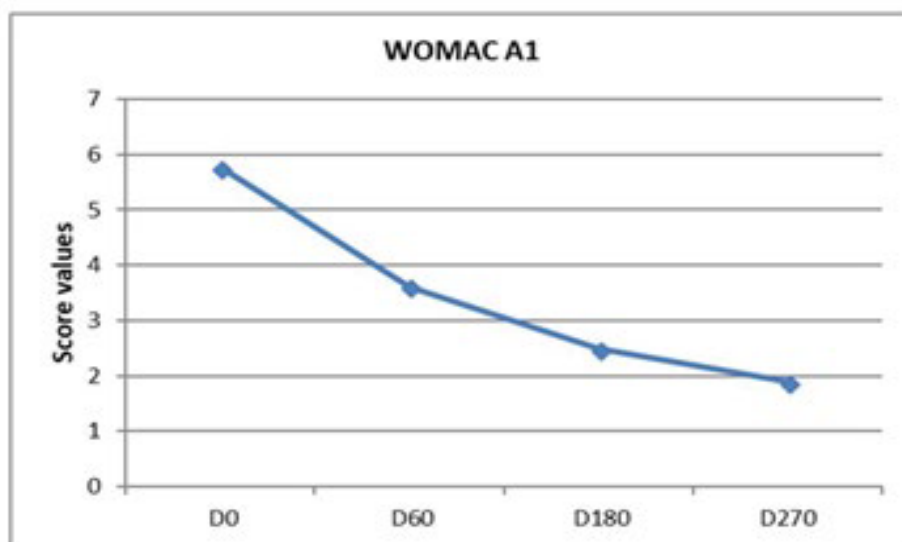
Patsiendi enda veeniverd (4ml) koguti spetsiaalsesse viaali, mis sisaldas antikoagulanti, separeerimisgeeli ja 2 ml hüaluroonhapet (vt joon. 9) Peale 5-minutilist tsentrifuugimist saadud produktis trombotsüütide kontsentratsioon on ca 1.5 korda suurem, kui veeniveres.



Joonis 9. Cellular Matrix'i vial peale tsentrifuugimist.

Kõikidel patsientidel (n=77) teostati eelnevalt ka *HA* ravi monoteerapiana, kuid see ei osutunud efektiivseks (Renevier jt 2018).

Leiti, et *PRP* ja *HA* kombinatsioon vähendas oluliselt liigese valu, jäikust ja parandas liigese funktsiooni OA-ga patsientidel. Tulemused on näidatud joonisel 10.



Joonis 10. (Renevier jt 2018). Graafiline kujutus valu tugevusest uuringu käigus samal päeval, 60.päeval, 180.päeval ja 270.päeval. *WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Pikaajalise uuringu tulemusena leiti, et ligikaudu 60% patsientidest olid endiselt asümptomaatilised kahe aasta jooksul peale ravi möödumist; 50% patsientsidest olid rahul tulemusega ka 4 aastat peale ravi (Renevier jt 2018).

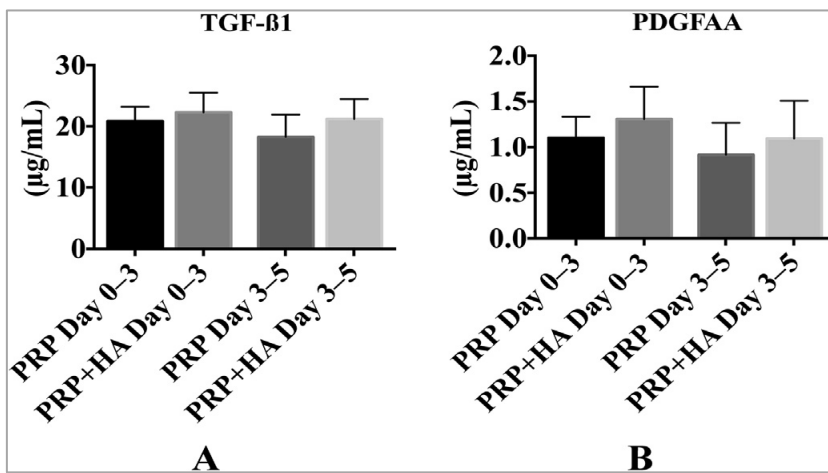
Analoogses uuringus, mille teostasid Saleem jt 2017.a, võrreldi *PRP* ja *HA* kasutamist TML OA korral ja *HA* kasutamist monoterapiana. Üks grupp patsiente sai 3 süsti *PRP* + *HA* kolmenädalase intervalliga, teisele grupile tehti ainult *HA* injektsioonid. Mõlemas grupis näitasid tulemused liigese paranemist, kuid esimeses grupis jäid tulemused püsima ka aastaks pärast protseduuri (Saleem jt 2017).

Uuring, mis teostati 2016. aastal Jaapanis Hirosaki Ülikoolis, näitab *HA* mõju *PRP*-le ning seda, kuidas *HA* lisamisel trombotsüütidest vabanevad kasvufaktorid b1 (TGF-b1) ja (PDGF-AA) 1.päeval, 3.päeval ja 5.päeval. Mõlemad kasvufaktorid osalevad kudede reparaatiivsetes protsessides. *PRP* jaoks koguti 45ml perifeerset verd, antikoagulante ei kasutatud. *PRP* valmistati *Arthrex ACP; Arthrex, Naples, FL, USA* süsteemi abil. Tsentrifugeeriti kaks korda 15 minutite kaupa ja ülejäänud *PRP* sügavkülmutati -80C° juures. Uuringus osales kolm gruppi:

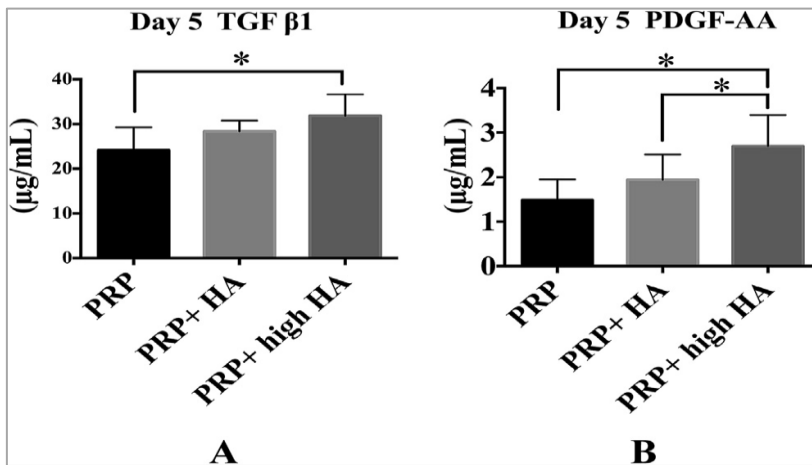
1. *PRP* grupp
2. *PRP* grupp + *HA*
3. *PRP* grupp + kõrgmolekulaarne *HA*

Esimesel kahel grupil mõõdeti tulemused samal päeval ning 3. ja 5. päeval. Kolmandal grupil mõõdeti tulemusi ainult 5. päeval.

Tulemused on nähtavad joonistel 11 ja 12. Antud joonised illustreerivad, kuidas kombineeritud *PRP* + *HA* ning *PRP* + kõrgmolekulaarne *HA* toimivad efektiivsemalt, kui *PRP* üksinda. Nimelt tekitab *PRP* + *HA* kasvufaktorite TGF-b1 ja PDGF-AA rohkemat tõusu võrreles ainult *PRP*-ga ning *PRP* + kõrgmolekulaarne *HA* omakorda andis veelgi kõrgema kasvufaktorite taseme (Lio jt 2016). See tähendab, et *PRP* poolt vabanenud kasvufaktorite tase on suurem *HA* lisamisel, kuna kombinatsioonid kiirendavad liigesekõhre paranemist ja taastumist, indutseerides mesenhümaalsete tüvirakkude differentseerumist kondrotsüütideks ja rakkude proliferatsiooni (Lio jt 2016).



Joonis 11. Kasvufaktorite kontsentratsioon PRP ja PRP/HA 0.,3.,5.päeval (Lio jt 2016):
 TGF-β1 tase PRP/HA grupis oli kõrgem, kui PRP grupis. 5.päeval. (A). PDGF-AA tase PRP/HA grupis oli kõrgem, kui PRP grupis. 5.päeval (B).



Joonis 12. Kasvufaktorite kontsentratsioon hüaluroonhappega 5.päeval (Ilo jt 2016):
 TGF-β1 tase PRP/ kõrgmolekulaarne HA grupis oli kõrgem, kui PRP ja PRP/HA grupis. 5.päeval. (A). PDGF-AA tase PRP/ kõrgmolekulaarse HA grupis oli kõrgem, kui PRP ja PRP/HA grupis. 5.päeval (B).

7. KOKKUVÕTE

Temporomandibulaarliiges on üks keerulisemaid liigeseid inimkehas, mis omab head kohanemis- ja paranemisvõimet. TML-se osteoartriit on levinud patoloogia, mis tekitab liigese homöostaasi tasakaalustamatust, põhjustades kõhre ja rakuvälise maatriksi lagunemist, liigese komponentide sünteesi inhibeerimist, põletikuliste mediaatorite taseme tõusu sünoviaalvedelikus ja hüaluroonhappe molekulide lagunemist, vähendades nende kontsentratsiooni ja molekulaarmassi.

Seetõttu kasutatakse tänapäeval hüaluroonhapet ja trombotsüütidega rikastatud plasmata hambaravis, suu- ja näolõualuukirurgias ja teistes meditsiiniharudes, eriti osteoartriidi korral.

PRP ja *HA* injektsioonid on näidustatud temporomandibulaarliigese OA varajases staadiumis, kui konservatiivse raviga ei ole raviefekti saavutatud.

Uuringud on välja toonud, et kombinatsioonid *HA* ja autoloogse *PRP* injektsioonidest on efektiivsemad kui *HA* või *PRP* monoterapiana TML osteoartriidi ravis. *HA* monoterapiana leevendab sümptomeid, kuid radioloogilistel uuringutel ei ole täheldanud olulisi muutusi TML-s.

Samuti osutus uuringute tulemustel *PRP* ja *HA* intraartikulaarne süstimine kombineeritud artrotsenteesiga efektiivsemaks, kui artrotsensees üksinda.

TÄNUAVALDUS

Sooviksin tänada oma juhendajat Oksana Ivaskit asjalike nõuannete, produktiivse koostöö ja igakülgse abi eest lõputöö koostamisel.

8. KASUTATUD KIRJANDUS:

1. **Abate M, Andia I, Vincenzo S. (2015).** The Conservative Management of Osteoarthritis — Hyaluronic Acid, Platelet Rich Plasma or the Combination. *Osteoarthritis - Progress in Basic Research and Treatment*, 225-240.
2. **Abate M., Pulcini D., Iorio A., Schiavone, C. (2010).** Viscosupplementation with Intra-Articular Hyaluronic Acid for Treatment of Osteoarthritis in the Elderly. *Current Pharmaceutical Design*, 16(6), 631–640.
3. **Albanese A., Licata M., Polizzi B., Campisi G. (2013).** Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing*. BioMed Central. Department of Surgical, Oncological and Oral Sciences, Italia.
4. **Alves R., Grimalt R. (2017).** A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders*, 4(1), 18–24.
5. **Andia E, Rubio-Azpeitia J, Martin I, Abate M. Ekinici D. (2015).** Current concepts and translational uses of platelet rich plasma biotechnology Biotechnology. InTech.
6. **Andia, I., Abate, M. (2013).** Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Medicine*, 8(5), 645–658.
7. **Balazs E. (2004).** Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical Technology Int.* 12:278-89.
8. **Birkenfeldt R., Koorits U., Kööp A., Peets T., Sooba E. (2008).** Osteoartroosi ravijuhend Eestis. *Eesti Reumatoloogia Selts 2008*. Tallinn.
9. **Bousnakia M., Bakopouloub A., Koidisa P. (2017).** Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. *International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*.
10. **Bowman S., Awad M. E., Hamrick M. W., Hunter M., Fulzele S. (2018).** Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine*, 7(1).
11. **Cervelli V., Lucarini L., Spallone D., Brinci L., Angelis B. (2010).** Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid on exposed tendons of the foot and ankle. *J Wound Care*, 19: 188–190.
12. **Chen S., Kuan T., Kao M., Wu M., Cjou L. (2016).** Clinical effectiveness in severe knee osteoarthritis after intra-articular platelet-rich plasma therapy in association with hyaluronic acid injection: three case reports. *Clinical Interventions in Aging* 2016; 11: 1213–1219
13. **Cömert K., Güngörmüş M. (2016).** Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(12), 1538–1544.
14. **Dahl L., Dahl I., Engström-Laurent A., Granath K. (1985).** Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 44(12): 817–822.
15. **Di Martino A., Di Matteo B., Papio T., Tentoni F., Selleri F., Cenacchi A., Filardo G. (2018).** Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*.
16. **Dolwick M. (1997).** The role of temporomandibular joint surgery in the treatment of patients with internal derangement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology*, Vol. 83:150–5.

17. **Egloff C., Hügle T., Valderrabano V. (2012).** Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*: 19(142).
18. **Eppley B. L., Woodell J. E., Higgins J. (2004).** Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1502–1508.
19. **Fakhari A., Berkland C. (2013).** Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomaterialia*, 9(7), 7081–7092.
20. **Fan X., Dong M., Li T., Ma Q., Yin, Y. (2016).** Two Cases of Adverse Reactions of Hyaluronic Acid–based Filler Injections. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 4(12).
21. **Fitzpatrick J., Bulsara M. K., McCrory P. R., Richardson M. D., Zheng M. H. (2017).** Analysis of Platelet-Rich Plasma Extraction. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5(1).
22. **Floryan K., Berghoff WJ. (2004).** Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *AORN Journal* 80: 668-674, quiz 675-8.
23. **Guarda-Nardini L., Ferronato G., Favero L. (2011).** Predictive factors of hyaluronic acid injections short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease. *Journal of Oral Rehabilitation* ;38:315-320.
24. **Guarda-Nardini L., Cadorin C., Frizziero A., Masiero S., Manfredini D. (2016).** Interrelationship between temporomandibular joint osteoarthritis (OA) and cervical spine pain: Effects of intra-articular injection with hyaluronic acid. *CRANIO®*, 35(5), 276–282.
25. **Guarda-Nardini L., Manfredini D., Stifano M., Staffieri M., Marioni G. (2009).** Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 11:60-65.
26. **Gurung T., Singh R., Mohammad S., Pal U., Mahdi A., Kumar M. (2017).** Efficacy of arthrocentesis versus arthrocentesis with sodium hyaluronic acid in temporomandibular joint osteoarthritis: A comparison. *National Journal of Maxillofacial Surgery Vol.8: 41-4*. India.
27. **Hassan E., Ali T., Abdulla N. (2016).** The clinical efficiency of platelet rich plasma in the treatment of temporomandibular joint disorders. *Alexandria Dental Journal*. Vol.41 Pages:226-231.
28. **Hegab, A. F., Ali, H. E., Elmasry, M., Khallaf, M. G. (2015).** Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(9), 1706–1713.
29. **Hossameldin R.H., McCain J.P. (2017).** Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid intraarticular injection in arthroscopic management of Wilkes V temporomandibular joint patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*
30. **Kalladka, M., Quek, S., Heir, G., Eliav, E., Mupparapu, M., Viswanath, A. (2013).** Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Diagnosis and Long-Term Conservative Management: A Topic Review. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 14(1), 6–15.
31. **Kon E., Mandelbaum B., Buda R., Filardo G., Delcogliano M. (2011).** Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 27: 1490-1501.
32. **Kon E., Buda R., Filardo G., Di Martino A., Timoncini A., Cenacchi A., Fornasari P.M., Giannini S., Marcacci M. (2010).** Platelet-rich plasma: intraarticular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 19(4), 528–535.
33. **Leibur E., Voog-Oras Ü. (2009).** Temporomandibulaarliigese osteoartriidi ravi võimalused. *Eesti Arst* 88(12):802–810. TÜ Kliinikumi stomatoloogia kliinik. Tartu.

34. **Li Z., Choi H., Choi D., Sohn K., Im M., Lee Y., Lee J., Lee Y. (2012).** Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatologic Surgery*; 38(7 Pt 1):1040-6.
35. **Lin S.-L., Tsai C.-C., Wu S.-L., Ko S.-Y., Chiang W.-F., Yang J. W. (2018).** Effect of arthrocentesis plus platelet-rich plasma and platelet-rich plasma alone in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Medicine*, 97(16).
36. **Lio K., Furukawa K., Tsuda E., Yamamoto Y., Shugo M., Naraoka T., Yuka K., Yasuyuki I. (2016).** Hyaluronic acid induces the release of growth factors from platelet-rich plasma. Department of Orthopaedic Surgery, Mutsu General Hospital. Japan.
37. **Liu J., Song W., Yuan T., Xu Z., Jia W., Zhang C. (2014).** A Comparison between Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronate Acid on the Healing of Cartilage Defects. *PLoS ONE*, 9(5).
38. **Machoň V., Řehořová M., Šedý J., Foltán R. (2013).** Platelet-Rich Plasma in Temporomandibular Joint Osteoarthritis Therapy: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Journal of Arthritis*, 02(02). Prague, Czech Republic.
39. **Manfredini D., Piccotti F., Guarda-Nardini L. (2010).** Hyaluronic Acid In the Treatment of TMJ Disorders: A Systematic Review of the Literature. *CRANIO®*, 28(3), 166–176.
40. **Manfredini D., Rancitelli D., Ferronato G., Guarda-Nardini I. (2011).** Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: comparison of six treatment protocols. *Journal of Oral Rehabilitation*, 39(4), 245–251.
41. **Meyer K., Palmer J.W. (1934).** The polysaccharide of the vitreous humor. *Biochemical Laboratory of the Department of Ophthalmology of the College of Physicians and Surgeons*, (107) 629–634, Columbia University. New York.
42. **Musumeci G., Loreto C., Carnazza M. L., Cardile V., Leonardi R. (2013).** Acute injury affects lubricin expression in knee menisci: An immunohistochemical study. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 195(2), 151–158.
43. **Märtson A. (2012).** Autoloogse vere kontsentraatide kasutamine ortopeedias. *Eesti Arst* 91(4):212.
44. **Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. (2008).** Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina*, 53, 2008 (8): 397–411. Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic. Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic.
45. **Renevier J.-L., Marc J.-F., Adam P., Le Coz J., Sans N., Prothoy I. (2018).** “Cellular matrix™ PRP-HA”: A new treatment option with platelet-rich plasma and hyaluronic acid for patients with osteoarthritis having had an unsatisfactory clinical response to hyaluronic acid alone: Results of a pilot, multicenter French study with long-term follow-up. *International Journal Clinical Rheumatology* 13(4): 230-238.
46. **Russo, F. (2016).** Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid Blend for the Treatment of Osteoarthritis: Rheological and Biological Evaluation.
47. **Sadabad H., Behzadifar M. (2016).** Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician* 8(3): 2115–2122.
48. **Saleem N., Elshereef, Elhosary A., Salama N. (2017).** Intra-articular injections of platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in treatment of knee osteoarthritis. Department of Orthopedic and Traumatology, Faculty of Medicine, Al-Azhar University.
49. **Saturveithan, C. (2016).** Intra-articular Hyaluronic Acid (HA) and Platelet Rich Plasma (PRP) injection versus Hyaluronic acid (HA) injection alone in Patients with Grade III and IV Knee

- Osteoarthritis (OA): A Retrospective Study on Functional Outcome. *Malays Orthopaedia Journal*. 10(2): 35–40.
50. **Stiesch-Scholz M., Kempert J., Wolter S., Tschernitschek H., Rossbach A. (2005).** Comparative prospective study on splint therapy of anterior disc displacement without reduction. *Journal of Oral Rehabilitation* 32:474–9.
 51. **Sun, H., Su, Y., Song, N., Li, C., Shi, Z., Li, L. (2018).** Clinical Outcome of Sodium Hyaluronate Injection into the Superior and Inferior Joint Space for Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint Evaluated by Cone-Beam Computed Tomography: A Retrospective Study of 51 Patients and 56 Joints. *Medical Science Monitor*, 24, 5793–5801.
 52. **Takahashi, T., Tominaga, K., Takano, H., Ariyoshi, W., Habu, M., Fukuda, J., Maeda, H. (2004).** A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 33(4), 224–229.
 53. **Triantafyllidou K., Venetis G., Bika O. (2013).** Efficacy of Hyaluronic Acid Injections in Patients With Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint. A Comparative Study. *Journal of Craniofacial Surgery* 2013;24: 2006-2009.
 54. **Vaira L. A., Raho M. T., Soma D., Salzano, G., Dell’aversana Orabona G., Piombino P., De Riu G. (2017).** Complications and post-operative sequelae of temporomandibular joint arthrocentesis. *CRANIO®*, 36(4), 264–267.
 55. **Yu W., Xu P., Huang G., Liu L. (2018).** Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*.