การศึกษาผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อภายในช่องปากของผู้ป่วยเพื่อการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์: การวิเคราะห์อภิมาน

ทับทิม เชื้อหมอ ท.บ.*, เอศเธระ ประทีปทองคำ ท.บ.,ว.ท., Dr.med.dent. *, ทวิพร หอสุวรรณศักดิ์ ท.บ., ว.ท.**
*สถาบันทันตกรรม กรมการแพทย์ ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000
**กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมิ์ ถนนเลียบวารี แขวงกระทุ่มราย เขตหนองจอก กรุงเทพมหานคร 10530

Abstract: The Effect of Autologous Intraoral Mesenchymal Stem Cells for Periodontal Tissue Regeneration: A Meta-Analysis

Chueamor T*, Prateeptongkum E *, Horsuwansak T**
*Institute of Dentistry, Department of Medical Services, Talad Khwan, Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000
**Wetchakarunrasm Hospital, Liapwari road, Krathum rai, Nong chok, Bangkok, 10530
(E-mail: salasuang@gmail.com)
(Received: September 11, 2019; Revised: November 7, 2019; Accepted: December 16, 2019)

Periodontal disease is a highly prevalence oral disease in adult, and may ultimately cause tooth loss. There are many options for periodontal disease treatment, however the complete periodontal tissue regeneration is a goal. Currently, the concept of tissue engineering has been used in the treatment of periodontal disease, and cell-based tissue engineering is identified as a promising way to obtain periodontal regeneration. The objective of this meta-analysis was to quantitatively find out the effect of oral mesenchymal stem cells (MSCs) for periodontal tissue regeneration in human. PubMed database was systematically searched for related articles, together with searching in Google scholar and manual search at the Institute's library. They were all filtered for articles in English or Thai from 1993 to 2018. Five articles, which are randomized control trials and clinical trials were accepted and extracted for meta-analysis. Data was calculated for standard mean difference (SMD) at 95% CI and random effect model was used. The results showed the decrease of clinical attachment level (SMD = -0.511; 95% CI -0.143 - (-0.879); p = 0.007), and the data was homogeneity (I^2 = 0.00%). The probing depth reduction was increase (SMD = 0.390; 95% CI 0.038-0.741; p = 0.030), while data was moderate heterogeneity (I^2 = 56.9%). In addition, bone fill was increase (SMD = 0.212; 95% CI -0.225 - 0.649; p = 0.342), and data was high heterogeneity (I^2 = 88.1%). Moreover, no significant different in gingival recession (SMD = 0.001; 95% CI -0.360 - 0.362; p = 0.995), and the data was homogeneity (I^2 = 0.00%). The result evidences suggest that oral MSCs benefit on periodontal regeneration. However, as less clinical trials and possible the risk of bias problems, the further higher quality researches are still required to prove the effectiveness of oral MSCs transplantation for periodontal tissue regeneration in clinical applications in the future.

Keywords: Periodontal treatment, Oral mesenchymal stem cells, Osseous defect, Meta-analysis

บทคัดย่อ

โรคปริทันต์เป็นอีกโรคหนึ่งในช่องปากที่พบได้บ่อย หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะนำไปสู่การสูญเสียฟัน ทางเลือกการรักษามีหลายวิธี โดยเป้าหมายสูงสุดของการรักษาคือหวังผลให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์อย่างสมบูรณ์ ในปัจจุบันแนวคิดเกี่ยวกับหลักการของวิศวกรรมเนื้อเยื่อได้ถูกนำมาใช้รักษาโรคปริทันต์มากขึ้น และอีกหนึ่งทางเลือกคือการนำวิศวกรรมเนื้อเยื่อโดยอาศัยเซลล์เป็นหลัก (cell-based tissue engineering) เพื่อหวังผลในการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ วัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์อภิมานครั้งนี้เพื่อตอบคำถามในเชิงปริมาณด้วยการวิจัยอย่างเป็นระบบ ว่าผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อในช่องปากของผู้ป่วยมีผลให้เกิดการเจริญทดแทนของเนื้อเยื่อปริทันต์อย่างไร งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาดังกล่าวสืบค้นมาจากฐานข้อมูล PubMed อย่างเป็นระบบ สืบค้นจาก Google scholar ร่วมกับค้นหาด้วยมือจากในห้องสมุด เลือกเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 ถึงปี ค.ศ. 2018 บทความที่ได้รับการยอมรับมี 5 บทความที่เป็นการทดลองที่มีการควบคุม (randomized control trials) และการศึกษาทางคลินิก (clinical trials) ทั้ง 5 บทความถูกนำมาวิเคราะห์อภิมาน โดยรวบรวมผลลัพธ์ทางคลินิก มีตัวชี้วัดได้แก่ ระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ (clinical attachment level) ร่องลึกปริทันต์ที่ลดลง (probing depth reduction) การเพิ่มขึ้นของความสูงกระดูก (bone fill) และระดับการร่นของขอบเหงือก (gingival recession) โดยนำข้อมูลมาเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีการใช้เซลล์ นำมาหาค่า standard mean difference (SMD) ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% ผลการวิเคราะห์พบว่า การรักษาโรคปริทันต์ที่มีความวิการของกระดูกในกลุ่มที่ใช้เซลล์มีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อในช่องปาก ผลการวิเคราะห์ของระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ลดลง (SMD =-0.511; 95% CI -0.143 – (-0.879); p = 0.007) ข้อมูลมีความเป็นเนื้อเดียวกัน (I^2 = 0.0%) พบร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงมากขึ้น (SMD = 0.390; 95% CI 0.038 - 0.741; p = 0.030) ข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันระดับกลาง (I^2 = 59.9%) และปริมาณกระดูกเพิ่มขึ้น (SMD = 0.212; 95% CI - 0.225 - 0.649; p = 0.342) ข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันระดับสูง (I^2 = 88.1%) และการร่นของระดับขอบเหงือกไม่แตกต่างกัน (SMD = 0.001; 95% CI -0.360-0.362; p = 0.995) ข้อมูลมีความเป็นเนื้อเดียวกัน (I^2 = 0.00%) สรุปการวิเคราะห์นี้สนับสนุนว่าเทคนิควิศวกรรมเนื้อเยื่อโดยอาศัยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากในช่องปากมีผลให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังมีการศึกษาที่มีจำนวนน้อย จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีไม่มากนักและยังมีอคติอยู่บ้าง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาในทางคลินิกที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีจำนวนมากขึ้นและมีคุณภาพสูงต่อไปเพื่อประเมินผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากในช่องปากเพื่อหวังผลให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์

คำสำคัญ: การรักษาโรคปริทันต์ เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในช่องปาก ความวิการของกระดูก วิเคราะห์อภิมาน

บทนำ

โรคปริทันต์ (periodontal disease) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง ส่งผลให้เกิดการละลายตัวของกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ฟันโยก และนำไปสู่การสูญเสียฟัน[1] โดยเป้าหมายของการรักษาโรคคือเพื่อให้เกิดการทดแทน กลุ่มเนื้อเยื่อยึดฟัน ได้แก่ เคลือบรากฟัน (cementum) เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament) และกระดูกเบ้าฟัน การรักษาแบบดั้งเดิม (conventional treatment) เช่น การขูดหินน้ำลาย (scaling) การเกลารากฟัน (root planing) และการผ่าตัดเปิดแผ่นเหงือกเพื่อขูดทำความสะอาด (open flap debridement) ถึงแม้จะช่วยลดร่องลึกปริทันต์และเพิ่มการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ แต่การหายจะมีการสร้างเยื่อบุผิวเป็นแบบเชื่อมต่อแบบยาว (long junctional epithelium)[2] การรักษาโดยใช้แผ่นเยื่อกั้น (guided tissue regeneration) เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการเจริญทดแทนของเนื้อเยื่อปริทันต์ยังให้ผลที่คาดเดาได้ยาก[3] แนวคิดจากหลักการของวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) เริ่มโดย Langer[4] ได้รับความสนใจและเริ่มนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบมากขึ้น เพื่อหวังผลให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ทดแทนและซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ได้รับภยันตราย[5] โดยอาศัยองค์ประกอบหลัก 3 ประการ ได้แก่ 1) เซลล์ (cell) 2) โมเลกุลส่งสัญญาณ (signaling molecules) และ 3) โครงร่าง (scaffold)[4] วิศวกรรมเนื้อเยื่อโดยอาศัยเซลล์เป็นหลักสามารถจำแนกเป็น 2 แนวทาง ได้แก่ การสร้างเนื้อเยื่อในห้องปฏิบัติการแล้วทำการปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย (extracorporeal tissue engineering) และการนำส่งเซลล์เพื่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นในตัวผู้ป่วย (in situ tissue engineering)[6-7] จากการศึกษาทดลองในสัตว์และในทางคลินิกโดยเทคนิคนี้ร่วมกับใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์พบว่าสามารถทำให้เกิดการเจริญทดแทนของเนื้อเยื่อปริทันต์[8] ดังนั้นจำเป็นต้องศึกษาและค้นคว้ากระบวนการรักษาทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพและผลของการรักษาต่อไป

เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่นำมาใช้รักษาโรคปริทันต์มีทั้งที่มาจากภายนอกช่องปาก (extraoral mesenchymal stem cells) และจากภายในช่องปาก (intraoral mesenchymal

stem cells หรือ dental mesenchymal stem cells) โดยเซลล์มีเซนไคม์ที่มีแหล่งมาจากเนื้อเยื่อภายนอกช่องปากที่มีการทดลองในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์ ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (bone marrow-derived stem cell; BMSCs) และเซลล์ต้นกำเนิดไขมัน (adipocyte derived stroma cells; ADSCs) ซึ่งพบว่าเซลล์เหล่านี้มีข้อจำกัดในเรื่องของการสกัดเซลล์ ซึ่งเป็นเทคนิคที่ค่อนข้างรุกล้ำ (invasive technique) ส่วนเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อภายในช่องปาก ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากโพรงประสาทฟัน (dental pulp stem cells; DPSCs) เซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนม (stem cells from exfoliated deciduous teeth; SHED) เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament stem cells; PDLSCs) เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อส่วนปลายราก (stem cells from apical papilla; SCAP) เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อหุ้มฟัน (dental follicle stem cells; DFSCs) และเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเหงือก (gingival stem cells; GSCs/gingival tissue-derived MSCs; GMSCs)[3] ข้อดีของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในช่องปาก ได้แก่ เข้าถึงได้ง่าย เหมาะสมและสะดวกต่อการนำมาใช้ มีปฏิกิริยาที่เข้ากันได้ดีกับโครงร่าง และสามารถแบ่งตัว เพิ่มจำนวนและเปลี่ยนไปเป็นเนื้อเยื่อที่หลากหลาย[9-10]

จากการศึกษาของ Feng[11] ได้เริ่มทดลองในมนุษย์โดยใช้เซลล์ที่ได้จากเอ็นยึดปริทันต์ของตนเองในการนำมารักษาความวิการใต้สันกระดูก (intrabony defects) พบว่ามีสภาวะของโรคปริทันต์ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จึงมีการแนะนำว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์น่าจะให้ประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในมนุษย์ Li[12] ได้ทำการรักษาความวิการของกระดูกบริเวณง่ามรากฟัน โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟันที่มีการอักเสบร่วมกับใช้วัสดุโครงร่างโดยใช้เบต้าไตรแคลเซียมฟอสเฟต (β-tricalcium phosphate) วัดผลลัพธ์ที่ปรากฏทางคลินิกและภาพรังสี พบว่ามีการสร้างกระดูกเกิดขึ้นใหม่

การศึกษาของ Chen[13] เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ของผู้ป่วยเองร่วมกับปลูกกระดูกสังเคราะห์จากวัว กลุ่มทดลองจะได้รับการรักษาโดยวิธีการชักนำให้เกิดเนื้อเยื่อคืนสภาพและแผ่นเซลล์ต้นกำเนิดเอ็นยึดปริทันต์ร่วมกับ Bio-oss ส่วนกลุ่มควบคุมใช้เฉพาะวิธีการชักนำให้เกิดเนื้อเยื่อคืนสภาพร่วมกับ Bio-oss พบว่าแต่ละกลุ่มมีการเกิดการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของทั้งกลุ่มทดลองที่ใช้เซลล์และกลุ่มควบคุม ($p > 0.05$) ในขณะที่ Ferrarotti[14] ทำการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมโดยกลุ่มทดลองใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟันร่วมกับคอลลาเจนสปันจ์ (collagen sponge) ส่วนกลุ่มควบคุมได้คอลลาเจนสปันจ์อย่างเดียว วัดผลทางคลินิกและภาพรังสีพบว่ากลุ่มทดลองมีร่องลึกปริทันต์ลดลง การยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้น และมีการสร้างกระดูกมากกว่ากลุ่มควบคุม

แม้จะยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ว่าเนื้อเยื่อชนิดใดที่จะเป็นแหล่งของเซลล์ที่เหมาะสมในการเกิดการเจริญทดแทนของเนื้อเยื่อปริทันต์ที่สมบูรณ์ แต่ก็มีหลายการศึกษาที่แสดงว่าเซลล์จากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์มีความสามารถที่ทำให้เกิดกลุ่มเนื้อเยื่อยึดฟัน (attachment apparatus) ได้อย่างสมบูรณ์[13] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Park[15] เปรียบเทียบความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟัน และเซลล์ต้นกำเนิดจากถุงปลายรากฟันในการรักษาความวิการของอวัยวะปริทันต์ พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ทำให้เกิดการเจริญทดแทนของเอ็นยึดปริทันต์ กระดูกเบ้าฟัน และเคลือบรากฟันได้มากที่สุด[8, 15] และ Han[16] ได้ทำการศึกษาวิเคราะห์อภิมานถึงผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากทั้งในช่องปากและนอกช่องปาก ได้ข้อสรุปว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ให้ผลในการลดร่องลึกปริทันต์และส่งเสริมให้เกิดการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากเทคโนโลยีที่มีความก้าวหน้าอย่างต่อเนื่อง การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดได้มีการพัฒนามากขึ้น และเล็งเห็นว่าในอนาคตการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดสามารถช่วยฟื้นฟูเนื้อเยื่อ อีกทั้งยังสามารถซ่อมแซมเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่บกพร่องโดยการปลูกถ่ายเซลล์ในตนเอง[17] จากหลายการศึกษาพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึด ปริทันต์มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ชนิดอื่นที่แยกได้จากเนื้อเยื่อในช่องปากจะสามารถส่งเสริมให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ในการรักษาโรคปริทันต์ในมนุษย์เป็นอย่างไรบ้าง จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อต้องการศึกษาและรวบรวมหลักฐานทางวิชาการที่สรุปถึงประสิทธิผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกได้จากเนื้อเยื่อในช่องปากเพื่อการเจริญทดแทนของเนื้อเยื่อปริทันต์

วัตถุและวิธีการ

1. การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมบทความจากฐานข้อมูล PubMed ด้วยวิธีการสืบค้นอย่างเป็นระบบ ใช้กลยุทธ์การสืบค้นข้อมูล (Search strategies) ดังนี้คือ (((((stem cells) OR progenitor cells) AND periodontal disease) OR periodontitis) AND

periodontal regeneration) OR periodontal tissue regeneration นำผลมารวมกับการสืบค้นจาก Google scholar ร่วมกับการค้นหาด้วยมือจากห้องสมุดของสถาบันทันตกรรม ซึ่งนำมาเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1993 จนถึงปี ค.ศ. 2018 ชนิดของการศึกษาที่เลือกเป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) และการวิจัยทางคลินิก (clinical trials) โดย inclusion criteria ในการเลือกบทความคือเป็นรายงานการวิจัยในมนุษย์ที่เป็นการศึกษาการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกออกมาจากเนื้อเยื่อในช่องปากของผู้ป่วยในการรักษาความวิการของอวัยวะปริทันต์ โดยมีการแสดงผลการรักษาที่ชัดเจนและกำหนดแนวทางและระยะเวลาในการติดตามประสิทธิภาพอย่างน้อย 3 เดือน Exclusion criteria คือ รายงานการวิจัยในมนุษย์ที่เป็นการศึกษาการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกออกมาจากเนื้อเยื่อนอกช่องปากของผู้ป่วยในการรักษาความวิการของอวัยวะปริทันต์

2. การทบทวนบทความ

ผู้ทบทวน (reviewer) 2 คน อ่านบทความอย่างเป็นอิสระต่อกัน (TC และ EP) ตั้งแต่ขั้นตอนคัดชื่อเรื่องและเฉพาะบทความที่ผ่านเกณฑ์ทั้ง inclusion และ exclusion criteria ที่กำหนด สำเนาฉบับเต็มของบทความจะถูกนำมาประเมินตามขั้นตอนการทำวิจารณญาณ (critical appraisal) ซึ่งประกอบด้วยการทบทวนบทความ การดึงข้อมูลจากบทความ และการประเมินคุณภาพของบทความต่อไป โดยการคัดเลือกเป็นอิสระต่อกัน หากความคิดเห็นที่ขัดแย้งระหว่างผู้ทบทวน 2 คน จะถูกแก้ไขโดยการอภิปรายและตกลงกันเป็นเอกฉันท์ (รูปที่ 1)

3. การดึงข้อมูลจากบทความ

นำผลลัพธ์ทางคลินิกและผลทางภาพถ่ายรังสี ดู clinical parameter ได้แก่ ระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ (clinical attachment level) ความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลง (probing depth reduction) ปริมาณของกระดูกที่เพิ่มขึ้น (bone fill) และระดับการร่นของขอบเหงือก (gingival recession) โดยกลุ่มทดลองเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกได้มาจากเนื้อเยื่อในช่องปาก ส่วนกลุ่มควบคุมไม่ได้รับการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดใด ๆ เซลล์ต้นกำเนิดนั้นจะเป็นการสร้างเนื้อเยื่อในห้องปฏิบัติการแล้วทำการปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย หรือการนำส่งเซลล์เพื่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นในตัวผู้ป่วย ข้อมูลที่รวบรวมจะเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) หรือ standard error ของแต่ละ clinical parameter

4. คุณภาพของบทความ

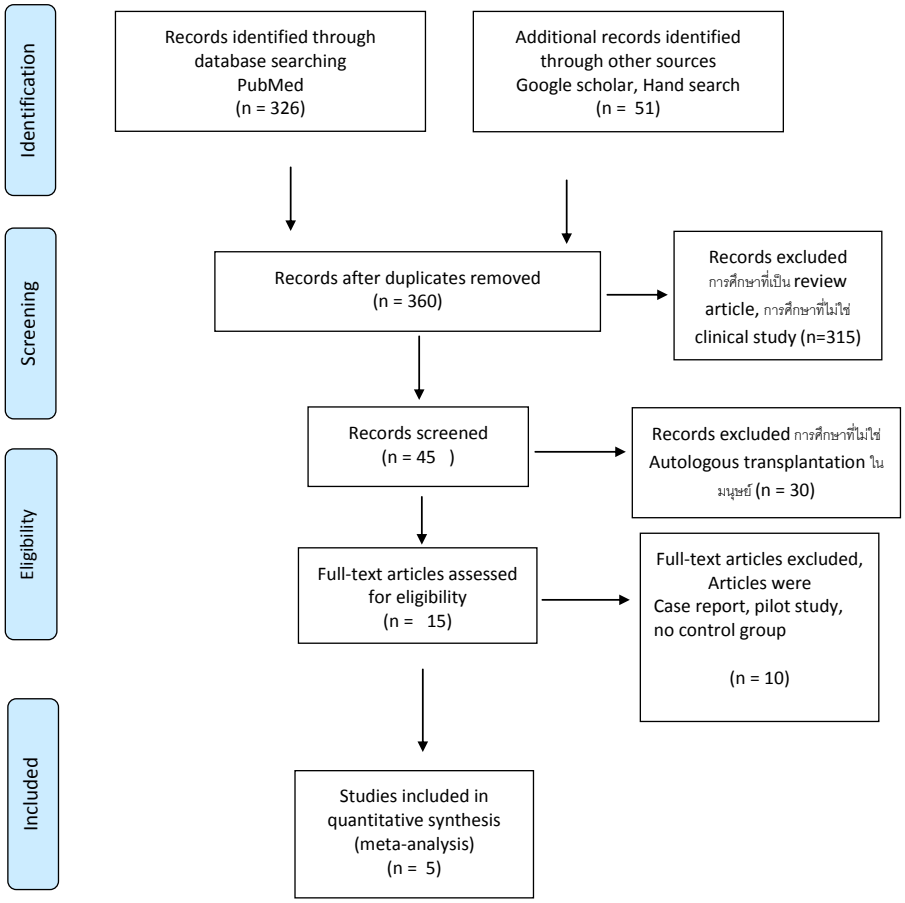
การประเมินคุณภาพของบทความที่ได้รับการยอมรับโดยผู้ทบทวนทั้งสองคนอย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นผู้วิจัยประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane risk of bias[18] ตาม PRISMA guideline การยอมรับคุณภาพบทความใช้ฉันทามติผู้ทบทวนทั้งสองคน และแสดงผลการประเมินอคติงานวิจัย (ตารางที่ 1)

5. สถิติที่ใช้

การศึกษานี้อยู่ในรูปตัวแปรต่อเนื่อง ข้อมูลที่ได้ผลจาก clinical studies รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ clinical parameter ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดกับกลุ่มควบคุม การแสดงผลการวิเคราะห์อภิมานถูกนำมาคำนวณ pooled differential variation ของ clinical parameter ทั้ง 4 ตัว ได้แก่ ระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ ความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลง ปริมาณของกระดูกที่เพิ่มขึ้น และระดับการร่นของขอบเหงือก โดยคำนวณ standard mean difference (SMD) ที่ระดับความเชื่อมั่น (confidence interval) เท่ากับร้อยละ 95 ใช้ random effects models นำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ forest plot (รูปที่ 2B, 3B, 4B, และ 5B) การศึกษานี้ใช้ค่า Cochrane statistic (Q-statistic) และค่า percentage of inconsistency index (I^2) เพื่อวัดความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) นำเสนอผลด้วย Funnel plot (รูปที่ 2C, 3C, 4C, และ 5C) การวิเคราะห์นี้ใช้โปรแกรม Stata 11.2

ผล

การสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจาก PubMed ได้ 326 บทความ สืบค้นจาก Google Scholar ได้ 47 บทความ รวมกับการสืบค้นจากห้องสมุดสถาบันทันตกรรม 4 บทความ เป็นจำนวนทั้งสิ้น 377 บทความ ผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria ได้รับการยอมรับจากผู้ทบทวนเป็นเอกฉันท์จำนวน 5 บทความ โดยยอมรับบทความที่เป็น randomized control trial และ clinical study บทความที่ถูกคัดเข้ามานั้นมีขนาดตัวอย่างมากที่สุดคือ 30 คน และน้อยที่สุดคือ 7 คน (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบใน Prisma flow template

การประเมินอคติงานวิจัยทั้ง 5 การศึกษา พบว่า มี 3 การศึกษาที่ประเมินผลเป็น low risk of bias ของทุกค่าการประเมิน อีก 2 การศึกษาพบว่าจะมีอคติต่ำ (low risk of bias) และไม่ชัดเจน (unclear risk) ร่วมด้วย (ตารางที่ 1)

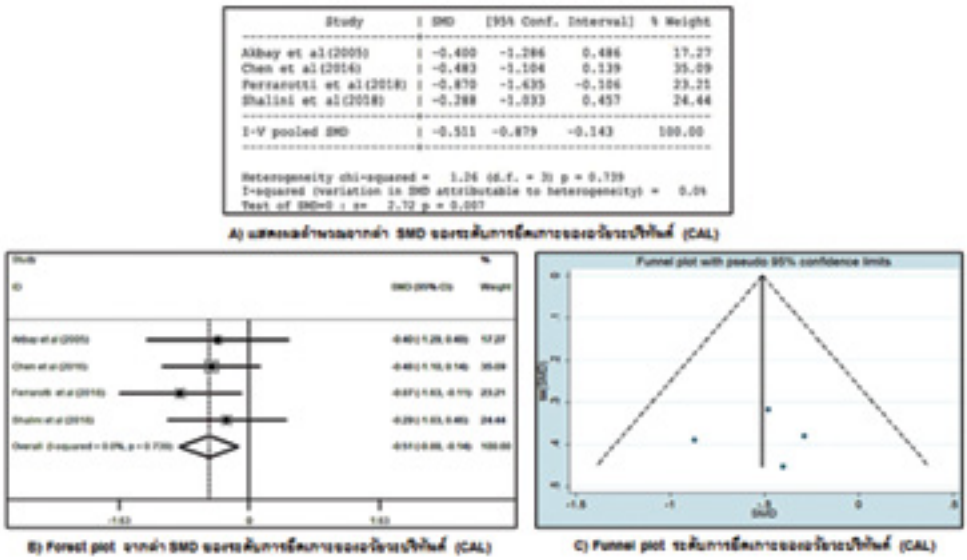
ตารางที่ 1 การประเมินอคติงานวิจัย

Author Year	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blind of participants and personnel (performance bias)	Blinding of the outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (detection bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Akbay [34] 2005	U	L	L	U	L	L	L
Riccardo[27] 2009	U	U	U	U	L	L	L
Chen [13] 2016	L	L	L	L	L	L	L
Ferrarotti [14] 2018	L	L	L	L	L	L	L
Shalini [35] 2018	L	L	L	L	L	L	L

หมายเหตุ: L หมายถึง Low risk, H หมายถึง High risk, U หมายถึง Unclear

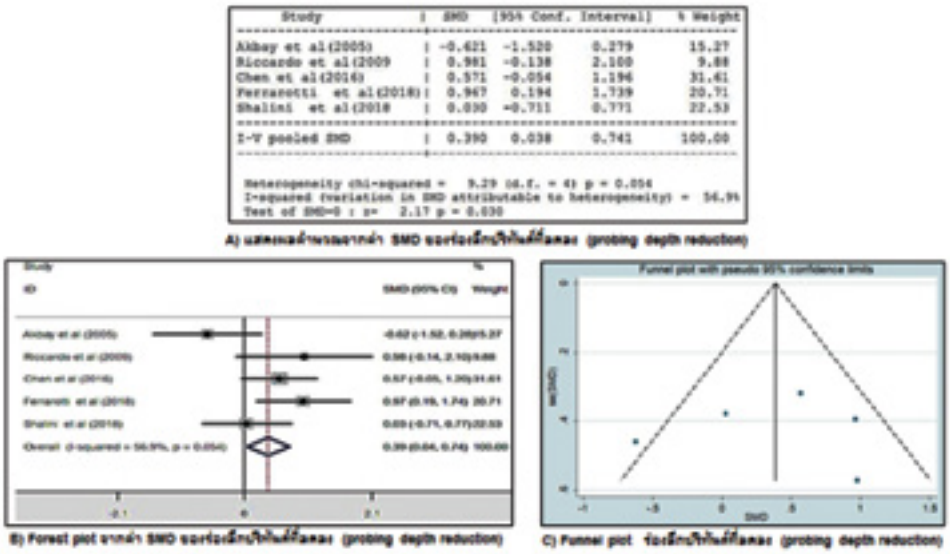
การทำวิเคราะห์อภิมาน จะนำผลของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของ clinical parameter แต่ละตัวมาคำนวณโดยหาค่า standard mean difference (SMD) ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% วิเคราะห์ตามรูปแบบ random effect model ซึ่งจากการรวบรวมการศึกษาในครั้งนี้มีเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในช่องปากที่มีการศึกษาคือ เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์และเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟัน

ผลการวิเคราะห์ของระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ (clinical attachment level) การแปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า I^2=0.00% และ p=0.739 สามารถแปลผลได้ว่า การศึกษาทั้ง 4 การศึกษาที่นำมารวมกันนั้นสามารถรวมกันได้ เนื่องจากไม่มีความต่างแบบกัน (homogeneity) แสดงว่างานวิจัยที่นำมารวมกันนั้นมีความสอดคล้องกัน เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) นั่นคือ ค่า SMD มีค่าเท่ากับ -0.51 (95% CI -0.143 - (-0.879), p=0.007) แปลผลได้ว่า กลุ่มควบคุมที่ไม่มีการใช้เซลล์มีการสูญเสียการยึดเกาะปริทันต์มากกว่ากลุ่มที่ใช้เซลล์ (รูปที่ 2)



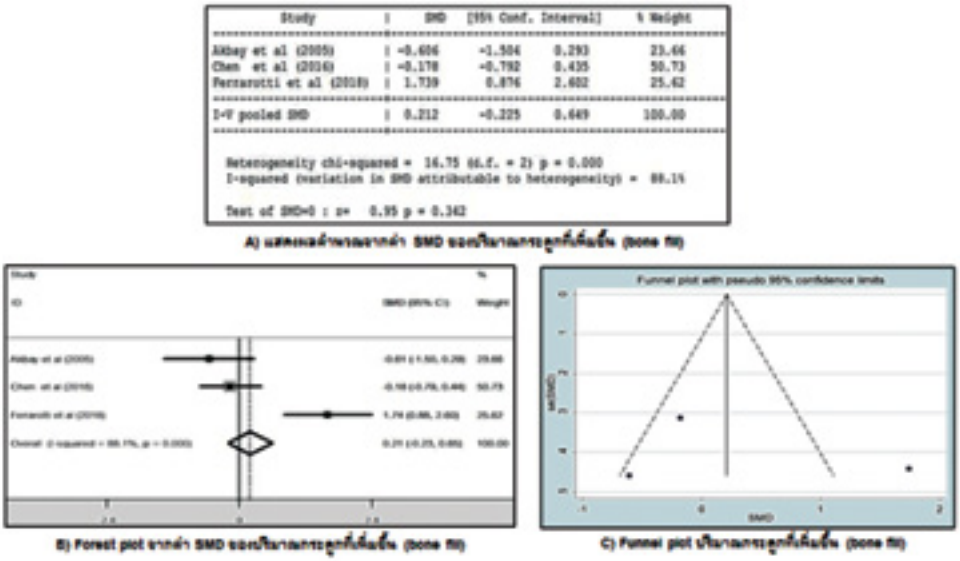
รูปที่ 2 ผลของระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ (CAL)

ผลการวิเคราะห์ของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลง (probing depth reduction) การแปรผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า I^2=56.9% และ p=0.054 แปลผลได้ว่าการศึกษาทั้ง 5 การศึกษาที่นำมารวมกันนั้นพอรวมกันได้ เนื่องจากมีความต่างแบบระดับปานกลาง เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) นั่นคือ ค่า SMD มีค่าเท่ากับ 0.39 (95%CI 0.04 - 0.74, p=0.030) แปลผลได้ว่ากลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาโดยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มีร่องลึกปริทันต์ลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูปที่ 3)



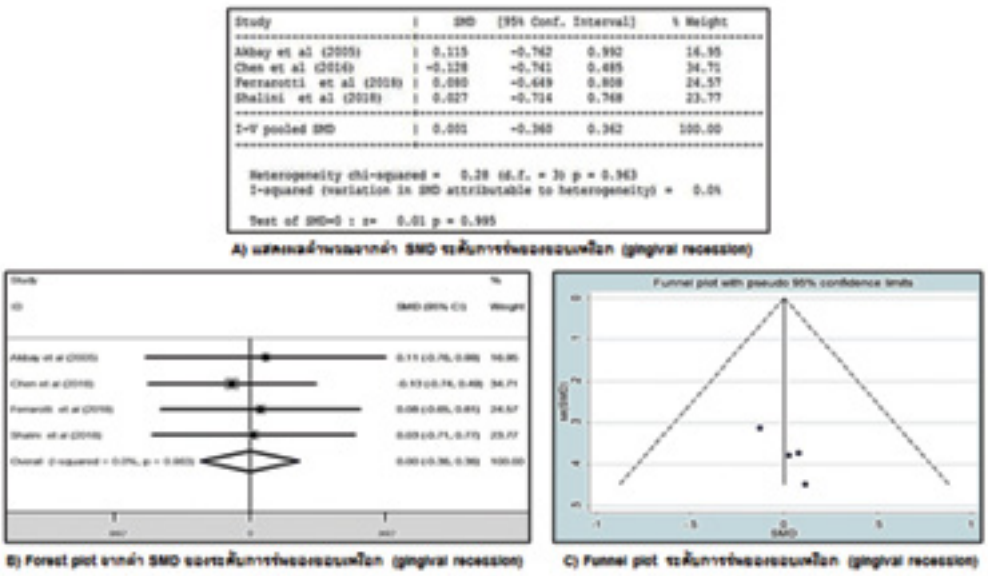
รูปที่ 3 ผลของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลง (probing depth reduction)

ผลการวิเคราะห์ของปริมาณของกระดูกที่เพิ่มขึ้น (bone fill) การแปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า I^2=88.1% และ p=0.000 สามารถแปลผลได้ว่า การศึกษาทั้ง 3 การศึกษาที่นำมารวมกันนั้นมีความต่างแบบปรากฏอย่างชัดเจน ระดับของกระดูกที่เพิ่มขึ้นนั้นอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง (I^2=88.1%) และการศึกษาที่ยังไม่มากพอ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ผลของปริมาณกระดูกที่เพิ่มขึ้น (bone fill)

ผลการวิเคราะห์ของการร่นของระดับขอบเหงือก (gingival recession) การแปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า I^2=0.00% และ p=0.963 สามารถแปลผลได้ว่า การศึกษาทั้ง 4 การศึกษาที่นำมารวมกันนั้นสามารถรวมกันได้ เนื่องจากไม่มีความต่างแบบกัน (homogeneity) แสดงว่างานวิจัยที่นำมารวมกันนั้น มีความสอดคล้องกัน เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) นั่นคือ ค่า SMD มีค่าเท่ากับ 0.00 (95% CI -0.36-0.36), p=0.995 แปลผลได้ว่า ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีระดับการร่นของขอบเหงือกไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 ผลของระดับการร่นของขอบเหงือก (gingival recession)

วิจารณ์

เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์เป็นเซลล์ต้นกำเนิดจากร่างกายที่สามารถเปลี่ยนไปเป็นเซลล์อื่นได้หลากหลาย และเกิดการสร้างเนื้อเยื่อได้หลากหลายรวมถึงเนื้อเยื่อของฟัน ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จึงได้รับความสนใจในการมารักษาเพื่อให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากมีเซนไคม์มีบทบาททางวิศวกรรมเนื้อเยื่อและการรักษาโดยอาศัยเซลล์ (cell base tissue engineering) เนื่องจากมีผลให้เกิดการสร้างเคลือบรากฟัน เอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน เมื่อทำการปลูกฝังไปยังรอยโรคปริทันต์ในแบบจำลองของสัตว์ทดลอง[16, 22-24] สัตว์ทดลองที่มีการทดลองมีหลากหลายกลุ่ม ได้แก่ หนู สุนัข สุกร และวัว จากการทดลองแสดงให้เห็นว่ามีการสร้างเนื้อเยื่อปริทันต์และการสร้างเนื้อเยื่อแข็ง การใช้เซลล์มีเซนไคม์เพื่อให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ในสัตว์ทดลองพบว่ามีประสิทธิภาพในการเกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ แต่ยังต้องมีการทดลองเพื่อทดสอบถึงประสิทธิภาพอย่างละเอียดและคำนึงถึงผลที่จะนำไปใช้ได้จริงในมนุษย์[25] แม้ว่ามีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในการมารักษาเพื่อให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ที่ยังคงไม่สอดคล้องกัน โดยบางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ให้ผลลัพธ์ที่ดีให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม[13, 26-28] แต่ก็มีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม[22, 29] ในการทำวิเคราะห์อภิมานครั้งนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกถึงผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่ได้มาจากเนื้อเยื่อในช่องปากของผู้ป่วยและปลูกฝังในบริเวณที่มีความวิการของอวัยวะปริทันต์ของตนเอง ซึ่งจากการรวบรวมข้อมูลพบว่ามีเซลล์ที่รวบรวมได้จากการศึกษา ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟันและเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากในช่องปากที่เข้าถึงได้ง่าย ฟันที่เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่ถูกถอนด้วยเหตุผลเป็นฟันฝัง (impaction) หรือไม่ได้ใช้งาน (nonfunctional) จากการศึกษาทั้ง 5 การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์อภิมานยังไม่พบมีรายงานว่าเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้เซลล์ดังกล่าว เช่นเดียวกับการศึกษาของ Iwata[30] ที่ศึกษาการนำแผ่นเซลล์ของเอ็นยึดปริทันต์ทดลองใช้แผ่นเซลล์นี้ไปรักษาบริเวณที่มีความวิการของกระดูกร่วมกับใช้เบต้าไตรแคลเซียมฟอสเฟต พบการลดลงของร่องลึก ปริทันต์มีการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้น และจากภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ (computed tomography) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของกระดูก อีกทั้งพบว่ามีความปลอดภัยและไม่พบว่ามีผลอันไม่พึงประสงค์[30] ผลลัพธ์ที่นำมาวิเคราะห์อภิมานจะนำผลลัพธ์ทางคลินิกจากการติดตามผลการรักษาครั้งสุดท้ายของแต่ละการศึกษาซึ่งเป็นระยะเวลาที่ต่างกัน จำนวนบทความที่นำมาวิเคราะห์อภิมานมีทั้งหมด 5 บทความ ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีการนำเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มาใช้รักษาความวิการของกระดูก (osseous defects) โดยมี 5 บทความที่มีการวัดผลลัพธ์ของการลดลงของร่องลึกปริทันต์ 4 บทความที่รายงานผลการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์และการร่นของระดับขอบเหงือก และ 3 บทความที่รายงานผลของการเพิ่มของกระดูกเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Han[16] เป็นการวิเคราะห์อภิมานโดยรวบรวมบทความที่ให้การรักษาโรคปริทันต์จากการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกได้มาจากฟันและจากบริเวณอื่น ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกติดตามดูผลของร่องลึกปริทันต์ การยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ และการร่นของขอบเหงือก พบว่ากลุ่มทดลองที่มีการใช้เซลล์มีประโยชน์ในการนำมารักษาเพื่อหวังผลให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ จากการรวบรวมอภิมานวิเคราะห์ของผู้ทำวิจัยครั้งนี้ พบว่ากลุ่มทดลองที่มีการใช้เซลล์มีเซนไคม์มีการลดลงของร่องลึกปริทันต์ และมีการเพิ่มขึ้นของระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ที่มากกว่ากลุ่มควบคุม การพิจารณาในส่วนของปริมาณกระดูกที่เพิ่มพบว่ากลุ่มทดลองมีการเพิ่มของกระดูกมากกว่า แต่เนื่องจากผลลัพธ์ของการเพิ่มความสูงของกระดูกนั้นข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง (I^2 = 88.1%) จึงควรมีการศึกษาเพื่อดูผลลัพธ์ทางคลินิกที่มากกว่านี้ ส่วนการร่นของระดับขอบเหงือกพบว่ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีความใกล้เคียงกัน

จากการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ พบว่าจำนวนตัวอย่างของแต่ละการศึกษาและการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมยังมีไม่มาก โดยการศึกษาที่นำมาศึกษาในมนุษย์ส่วนใหญ่จะเป็นรายงานผู้ป่วยหรือชุดรายงานผู้ป่วยและไม่มีกลุ่มควบคุม[12, 30-33] และบางการศึกษาพบว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดในการรักษาโรคปริทันต์ให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ[13] แต่เนื่องจากผลลัพธ์ทางคลินิกในบางตัวชี้วัดขาดความเป็นเนื้อเดียวกัน และการศึกษาค่อนข้างน้อย จึงยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่แน่นอนได้

ข้อจำกัดเกี่ยวกับการสืบค้นข้อมูลในครั้งนี้ คือ บทความที่ได้มาจาก PubMed, Google scholar และจากที่มีอยู่ในห้องสมุดสถาบันทันตกรรมเท่านั้น การสืบค้นด้วยมือพบว่ามีวิจัยฉบับเต็มมีจำนวนน้อย การศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มหรือการศึกษาทางคลินิกยังมีน้อย และมีการศึกษารายงานสถานะเสร็จสมบูรณ์แต่ยังไม่สามารถหาข้อมูลฉบับเต็มได้ โดยในการศึกษานี้มีเพียง 5 บทความที่ครบตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้

ใน inclusion และ exclusion criteria และยอมรับตามเกณฑ์เป็นเอกฉันท์จากผู้ทบทวน การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์มีอคติวิจัยอยู่บ้างแต่ก็ยอมรับได้

สรุป

การรวบรวมข้อมูลเพื่อทำอภิมานวิเคราะห์จากการศึกษาทั้งหมด 5 การศึกษา พบว่าเมื่อระยะเวลาผ่านไปกลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ มีการลดลงของร่องลึกปริทันต์ ส่วนระดับของกระดูกที่เพิ่มขึ้นนั้นอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง และการศึกษาที่ยังไม่มากพอ ส่วนระดับการร่นของขอบเหงือกทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน ซึ่งจากตัวชี้วัดการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ที่เพิ่มขึ้นและการลดลงของร่องลึกปริทันต์ในกลุ่มที่ใช้เซลล์แสดงถึงการเกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากในช่องปากที่มีการนำมาศึกษาจะเป็นเซลล์จากเอ็นยึดปริทันต์ และเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟัน ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ จำนวนการศึกษาและจำนวนตัวอย่างของแต่ละการศึกษามีจำนวนน้อย ดังนั้นยังต้องมีการศึกษาทางคลินิกที่มีการออกแบบให้มีจำนวนตัวอย่างที่มากขึ้นและไม่มีอคติ การให้การรักษาโรคปริทันต์โดยการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อในช่องปากก็เป็นอีกหนึ่งทางเลือกเพื่อนำมารักษาโรคปริทันต์ ซึ่งทางเลือกการรักษาโดยวิธีทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อและมีการใช้เซลล์ต้นกำเนิดร่วมด้วยควรจะต้องมีการรวบรวมผลวิจัยทางคลินิกที่มีคุณภาพเพื่อหาผลสรุปต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อ.พญ.ทพญ. กรรณิกา ชูเกียรติมั่น สำหรับคำแนะนำและการวิเคราะห์ผลทางสถิติ ขอบคุณสถาบันทันตกรรมที่ช่วยสนับสนุนให้การดำเนินการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

References

1. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. Dent Clin North Am 2005;49: 491-516.
2. Li B, Jin Y. Chapter 37 - Periodontal Tissue Engineering: Current Approaches and Future Therapies. In: Vishwakarma A, Sharpe P, Shi S, Ramalingam M, editors. Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences. Boston: Academic Press;2015. p. 471-82.
3. Srithanyarat SS. Tissue Engineering: A New Paradigm for Periodontal Treatment. J Dent Assoc of Thai 2019;1:1-9.
4. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993;260:920-6.
5. Dabra S, Chhina K, Soni N, Bhatnagar R. Tissue engineering in periodontal regeneration: A brief review. Dent Res J(Isfahan) 2012;9:671-80.
6. ธนภูมิ โอสถานนท์. เซลล์ต้นกำเนิดและวิศวกรรมเนื้อเยื่อของอวัยวะบริเวณช่องปากขากรรไกรและใบหน้า. ครั้งที่พิมพ์ 2. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์บริษัท มิสเตอร์ก็อปปี้ (ประเทศไทย); 2560.
7. Nakahara T. A review of new developments in tissue engineering therapy for periodontitis. Dent Clin North Am 2006;50:265-76.
8. Hynes K, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. Periodontology 2000 2012;59:203-27.
9. Aly LAA. Stem cells: Sources, and regenerative therapies in dental research and practice. World J Stem Cells 2015;7:1047-53.
10. Estrela C, Alencar AH, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. Braz Dent J 2011;22:91-8.
11. Feng F, Akiyama K, Liu Y, Yamaza T, Wang TM, Chen JH, et al. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases. Oral Dis 2010;16:20-8.
12. Li Y, Zhao S, Nan X, Wei H, Shi J, Li A, et al. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived from inflammatory dental pulp tissues. Stem Cell Res Ther 2016;7:141.
13. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. Stem Cell Res Ther 2016;7:33.
14. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2018;45:841-50.
15. Park JY, Jeon SH, Choung PH. Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis. Cell Transplant 2011;20:271-85.

16. Han N, Su Y, Guo L, Jia L, Du J, Wang H, et al. The Clinical Effect and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cells for Periodontal Tissue Regeneration. Dentistry 2018;8:508.
17. Dean R. The Periodontal Ligament: Development, Anatomy and Function. OHDM 2017;16:1-7.
18. HIggins J AD, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions:The Cochrane Collaboration; 2009.
19. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. Aust Dent J 2014;59:117-30.
20. Feng J, Mantesso A, De Bari C, Nishiyama A, Sharpe PT. Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. Proc Natl Acad Sci 2011;108:6503-8.
21. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Mark Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. The Lancet 2004;364:149-55.
22. Tassi SA, Sergio NZ, Misawa MYO, Villar CC. Efficacy of stem cells on periodontal regeneration: Systematic review of pre-clinical studies. J Periodontal Res 2017;52:793-812.
23. Yan XZ, Yang F, Jansen JA, de Vries RB, van den Beucken JJ. Cell-Based Approaches in Periodontal Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Periodontal Defect Models in Animal Experimental Work. Tissue Eng Part B Rev 2015;21:411-26.
24. Bright R, Hynes K, Gronthos S, Bartold PM. Periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration in animal models: a systematic review. J Periodont Res 2015;50:160-72.
25. Hughes FJ. Mesenchymal Stem Cells and Periodontal Regeneration. Current Oral Health Reports 2014;1: 1-8.
26. Baba S, Yamada Y, Komuro A, Yotsui Y, Umeda M, Shimuzutani K, et al. Phase I/II Trial of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation with a Three-Dimensional Woven-Fabric Scaffold for Periodontitis. Stem Cells Int 2016;2016:6205910
27. d'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. Eur Cell Mater 2009;18:75-83.
28. Dhote R, Charde P, Bhongade M, Rao J. Stem Cells Cultured on Beta Tricalcium Phosphate (β-TCP) in Combination with Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (rh-PDGF-BB) for the Treatment of Human Infrabony Defects. J Stem Cells 2015;10:243-54.
29. Zanwar K, Kumar Ganji K, Bhongade ML. Efficacy of Human Umbilical Stem Cells Cultured on Polylactic/Polyglycolic Acid Membrane in the Treatment of Multiple Gingival Recession Defects: a Randomized Controlled Clinical Study. J Dent (Shiraz) 2017; 18:95-103.
30. Iwata T, Yamato M, Washio K, Yoshida T, Tsumanuma Y, Yamada A, et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients. Regen Ther 2018;9:38-44.
31. Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba MN, Giraudi M, Romano F, Dentistry R. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. Int J Periodontics Restorative Dent 2018;38:51-8.
32. Graziano A, Carinci F, Scolaro S, d'Aquino R. Periodontal tissue generation using autologous dental ligament micro-grafts: case report with 6 months follow-up. Ann Maxillofac Sur 2013;1:20.
33. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Cricenti L, Romano F. Use of Dental Pulp Stem Cells/Collagen Sponge Biocomplex in the Treatment of Non–Contained Intrabony Defects: A Case Series. Clin Adv Periodontics 2015;5: 104-9.
34. Akbay A, Baran C, Günhan Ö, Özmeriç N, Baloş K. Periodontal regenerative potential of autogenous periodontal ligament grafts in Class II furcation defects. J Periodontol 2005;76:595-604.
35. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. J Indian Soc Periodontol 2018;22:503.