

การศึกษาผลการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์เพื่อการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ในสัตว์ทดลอง: การวิเคราะห์ห่อภิมาณ

อาภาศิริ ฐานะ น.บ., เอสเธระ ประทีปทองคำ น.บ., ว.น., Dr.med.dent.

สถาบันทันตกรรม กรมการแพทย์ ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract: The Effect of Periodontal Ligament Stem Cell Sheets for Periodontal Regeneration in Animal Studies: A Meta- Analysis

Arpasiri Thana, DDS., Esthara Prateeptongkum , DDS., Dip, Dr.med.dent.

Institute of Dentistry, Department of Medical Services, Talad Khwan, Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000

(E-mail: salasuang@gmail.com)

(Received: April 13, 2020; Revised: May 14, 2020; Accepted: December 30, 2020)

Background: The use of cell sheet engineering technique on periodontal ligament stem cells was developed for periodontal treatment which transplantation of cell sheets onto periodontal defects. Currently, the novel cell sheets have gained interest because that can be more easily fabricated and manipulated than conventional tissue engineering methods. **Objective:** The meta-analysis was to quantitatively find out the effect of periodontal ligament stem cell sheets for periodontal regeneration in animal model. **Methods:** PubMed database was systematically searched for related articles, together with searching in Google scholar. They were all filtered for articles in English or Thai from 1990 to 2019. **Results:** Nine articles, which are randomized controlled trials and preclinical animal 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 groups of the periodontal ligament stem cell sheet therapy had a positive influence on the regeneration of cementum (SMD=3.041; 95% CI= 1.504 – 4.578, p=0.000) and alveolar bone (SMD = 2.114; 95% CI 0.709 – 3.520, p = 0.003) when compared to the control groups. However, the data was high heterogeneity ($I^2=82.2\%$, $I^2=82.6\%$). Moreover, subgroup analysis showed that the periodontal ligament stem cell sheet groups could regenerate the alveolar bone more than the control groups that used guided tissue regeneration therapy without stem cell sheets (SMD = 0.843; 95% CI= (-0.017) – 1.703, p=0.055), and the data was homogeneity ($I^2=28.9\%$). **Conclusion:** The analysis of evidences promoted to the novel cell sheet technique for periodontal ligament stem cell sheets benefit on periodontal regeneration, especially alveolar bone regeneration. However, as less preclinical animal trials and possible the risk of bias problems, the further higher quality researches and randomized controlled trials in animal models are still required to prove the effectiveness of periodontal ligament stem cell sheets for periodontal tissue regeneration in the future.

Keywords: Periodontal treatment, Periodontal ligament stem cell sheets, Osseous defect, Meta-analysis

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การใช้เทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์ มาทำให้เกิดเป็นแผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาโรคปริทันต์ โดยทำการปลูกถ่ายแผ่น

เซลล์ต้นกำเนิดตรงบริเวณที่มีความพิการของอวัยวะปริทันต์เพื่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ใหม่ทดแทน โดยในปัจจุบันเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์นั้นได้รับความสนใจ เนื่องจากสามารถผลิตและนำไปใช้งานได้ง่ายกว่าวิธีวิศวกรรมเนื้อเยื่อแบบดั้งเดิม

วัตถุประสงค์: การวิเคราะห์อภิมานครั้งนี้เพื่อตอบคำถามในเชิงปริมาณด้วยการวิจัยอย่างเป็นระบบว่าผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลิตันต์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์ส่งผลต่อการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์เพียงไร **วิธีการ:** สืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาดังกล่าว มาจากฐานข้อมูล PubMed อย่างเป็นระบบ และ สืบค้นจาก Google scholar เลือกเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 ถึงปี ค.ศ. 2019 **ผล:** บทความที่ได้รับการยอมรับมี 9 บทความที่เป็นการทดลองที่มีการควบคุม ในสัตว์ทดลอง ทั้ง 9 บทความถูกนำมาวิเคราะห์อภิมาน โดยรวบรวมผลลัพธ์ของปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน และ/หรือ การสร้างใหม่ของกระดูกเบ้าฟันโดยพิจารณาจากลักษณะทางจุลวิทยา โดยนำข้อมูลมาเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีการใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิด จากนั้นนำมาหาค่า standard mean difference (SMD) ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% ผลการวิเคราะห์พบว่า กลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลิตันต์สามารถสร้างเคลือบรากฟันใหม่ได้มากกว่าในกลุ่มควบคุม (SMD =3.041; 95% CI= 1.504 – 4.578, p=0.000) และสามารถสร้างกระดูกเบ้าฟันใหม่ได้มากกว่าในกลุ่มควบคุม (SMD =2.114; 95% CI= 0.709 – 3.520, p=0.003) แต่ข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันระดับระดับสูง ($I^2=82.2%$, $I^2=82.6%$) เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อแยกแยะระหว่างการศึกษามีกลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาด้วยวิธีการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ทำการรักษาด้วยวิธีการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ พบว่ากลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลิตันต์สามารถสร้างกระดูกเบ้าฟันใหม่ได้มากกว่า กลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาด้วยวิธีการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ (SMD=0.843; 95% CI= (-0.017) – 1.703, p=0.055) ข้อมูลมีความเป็นเนื้อเดียว ($I^2=28.9%$) **สรุป:** สรุปการวิเคราะห์นี้สนับสนุนว่าการใช้เทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์มาทำให้เกิดเป็นแผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลิตันต์มีผลให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ โดยเฉพาะกระดูกเบ้าฟัน อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังมีการศึกษาที่มีจำนวนน้อย จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีไม่มาก และยังมีอคติจากการศึกษา ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาที่มีคุณภาพสูง และเป็นการศึกษาที่มีการควบคุม เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลิตันต์ให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์อีกในอนาคต

คำสำคัญ: การรักษาโรคปริทันต์ แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลิตันต์ ความพิการของกระดูก การวิเคราะห์อภิมาน

บทนำ

โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) เป็นโรคภายในช่องปากที่สามารถเกิดขึ้นและพบได้ทั่วไปในมนุษย์ และเป็นสาเหตุทำให้เนื้อเยื่อต่างๆ ได้แก่ เหงือก (gingiva) กระดูกเบ้าฟัน (Alveolar bone) เคลือบรากฟัน (cementum) และเอ็นดอทีลิตันต์ (periodontal ligament) ถูกทำลาย ทำให้เกิดการสูญเสียระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ และนำไปสู่การสูญเสียฟันหาก

ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม¹ โดยเป้าหมายหลักในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบที่ต้องการคือทำให้เกิดการสร้างใหม่ (regeneration) ของอวัยวะที่สูญเสียไปทั้งหมด เพื่อให้กลับมามีสภาพสมบูรณ์แข็งแรงสามารถใช้งานได้ปกติ ดังนั้นจึงได้มีการรักษาเพื่อมุ่งเน้นให้เกิดการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์รอบรากฟัน ซึ่งได้แก่ การชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ (guided tissue regeneration; GTR) ที่ใช้กันโดยทั่วไปในปัจจุบัน² ต่อมาเมื่อเทคโนโลยีทางการแพทย์มีความก้าวหน้ามากขึ้น ได้มีการพัฒนาการนำเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) มาปลูกถ่ายเพื่อการรักษาในบริเวณที่มีรอยโรคปริทันต์ ดังนั้นการนำเทคนิคการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมารักษาให้เกิดการคืนสภาพเนื้อเยื่อปริทันต์ จึงได้รับความสนใจและถูกนำมาศึกษาค้นคว้ากันมากขึ้นในปัจจุบัน³ วิศวกรรมเนื้อเยื่อถือเป็นวิธีหนึ่งที่ถูกนำไปใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างเป็นผลสำเร็จ โดยมีการศึกษาที่พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากอวัยวะปริทันต์นั้นสามารถสร้างและพัฒนาไปเป็นอวัยวะรอบรากฟันได้อย่างสมบูรณ์⁴⁻⁶ ในช่วงแรกของการศึกษาการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ใหม่ทดแทน จะใช้เซลล์ต้นกำเนิดร่วมกับวัสดุโครงร่าง (scaffold-based methods) ตามหลักการทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อที่ต้องอาศัยองค์ประกอบสามอย่าง ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิด (cells based) วัสดุโครงร่าง (scaffolds) และ โกรทแฟคเตอร์ (growth factors)⁷ แต่วิธีนี้จะเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดไว้บนวัสดุโครงร่าง (cell seeding on scaffolds) แล้วปลูกถ่ายลงไปที่ตำแหน่งของรอยโรค ซึ่งประสิทธิภาพของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดวิธีนี้จะขึ้นอยู่กับ จำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด และเทคนิคในการผลิตเซลล์⁸ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่พบว่าวิธีนี้ ขั้นตอนในการผลิตเซลล์นั้นได้จำนวนเซลล์ที่ไม่มาก ส่งผลให้การทำงานของเซลล์ตอบสนองต่อเนื้อเยื่อสัตว์ทดลอง ได้ยากขึ้น เนื่องจากเซลล์บางส่วนถูกทำลายจากเอนไซม์ ส่งผลต่ออัตราการรอดของเซลล์ในบริเวณที่ทำการปลูกถ่ายเซลล์⁹ อีกทั้งอาจเกิดการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบในบริเวณที่ปลูกถ่ายจากการสลายตัวของวัสดุโครงร่าง (scaffolds) ซึ่งจะส่งผลทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลงได้¹⁰ ต่อมาได้มีการพัฒนาเทคนิคทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อเพื่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบไม่อาศัยวัสดุโครงร่าง (scaffold – free tissue engineering approaches) โดยการใช้วิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดบนจานเพาะเลี้ยงที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิ (temperature-responsive culture dishes) เรียกเทคนิคนี้ว่า วิศวกรรมแผ่นเซลล์ (Cell Sheet Engineering) ถูกนำเสนอครั้งแรกโดย Yamada และคณะในปี ค.ศ. 1990¹¹ วิธีนี้ทำให้ได้เซลล์ต้นกำเนิดที่มีลักษณะเป็นแผ่นเซลล์ โดยมีพอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิวิกฤตของสารละลายแบบต่ำสุด (Lower Critical Solution Temperature Polymer; LCST Polymer) เคลือบบนจานเพาะเลี้ยงเซลล์ การเก็บเซลล์ทำโดยการลดอุณหภูมิลง จากเดิม 37 องศาเซลเซียส ให้เหลือประมาณ 20-32 องศาเซลเซียส เมื่ออุณหภูมิลดลงจะทำให้พอลิเมอร์เปลี่ยนวิถุภาคจากเจลเป็นของเหลวและทำให้แผ่น

เซลล์ถูกผลัดออกมาโดยที่โปรตีนไม่ถูกทำลาย^{11, 12} มีข้อดีกว่าการเพาะเลี้ยงแบบเดิมที่ใช้ polystyrene dishes เนื่องจากแบบเดิมการเก็บเซลล์จะต้องใช้เอนไซม์สำหรับย่อยโปรตีน (proteolytic enzyme) เช่น trypsin และ dispase เป็นต้น ทำให้โปรตีนที่ยึดเกาะระหว่างเซลล์ (cell-cell junction proteins) ถูกทำลาย มีหลายการศึกษาที่มีการนำเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์มาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ในฟอสเฟตที่ทดลอง ผลการรักษาพบการหายของอวัยวะปริทันต์ โดยเกิดการสร้างกระดูกเข้าฟัน เคลือบรากฟัน และพบการแทรกตัวของเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ที่สร้างขึ้นใหม่เข้าไปในส่วนของกระดูกเข้าฟัน และเคลือบรากฟัน ซึ่งคล้ายกับเส้นใยชาร์เพย์ (Sharpey's fibres)¹³⁻¹⁶ เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการทำให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ของเซลล์ต้นกำเนิดสามชนิด ได้แก่ เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament cells), เซลล์มีเซนไคม์ที่ได้จากไขกระดูกบริเวณกระดูกอุ้งเชิงกราน (Iliac bone marrow mesenchymal stromal cells) และเซลล์เนื้อเยื่อหุ้มกระดูกเข้าฟัน (alveolar periosteal cells) พบว่าแผ่นเซลล์ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดเอ็นยึดปริทันต์นั้นสามารถทำให้เกิดการสร้างเคลือบรากฟันใหม่ และพบการเรียงตัวของเอ็นยึดปริทันต์ที่สร้างขึ้นใหม่ได้มากกว่าเซลล์ต้นกำเนิดอื่น¹⁶

ในปัจจุบันการศึกษาเพื่อทำการวิเคราะห์หรือกิมานเกี่ยวกับเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์ เพื่อใช้ในการรักษาโรคปริทันต์ด้วยเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ยังมีน้อยมาก อีกทั้งในปัจจุบันความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีวิศวกรรมแผ่นเซลล์เพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยถูกพัฒนาขึ้นอย่างรวดเร็ว และกำลังได้รับความสนใจในการศึกษาค้นคว้าทางการแพทย์จากหลากหลายประเทศ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อต้องการศึกษาและรวบรวมหลักฐานทางวิชาการถึงผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์เพื่อให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมบทความจากฐานข้อมูล PubMed ด้วยวิธีการสืบค้นอย่างเป็นระบบ ใช้กลยุทธ์การสืบค้นข้อมูล (search strategies) คือ P AND I AND O (DataLink: <https://www.shorturl.at/ay035>) นำผลมารวมกับการสืบค้นจาก Google scholar โดยใช้ keywords ได้แก่ Periodontal ligament stem cell sheets and periodontal regeneration ซึ่งนำมาเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1990 จนถึงปี ค.ศ. 2019 และผลของการสืบค้นใช้ inclusion criteria ในการเลือกบทความคือ

รายงานการวิจัยในสัตว์ทดลองที่มีรอยโรคปริทันต์ของอวัยวะปริทันต์ เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดยเป็นการศึกษาที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดจาก

เอ็นยึดปริทันต์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์เพื่อการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์

รายงานการวิจัยที่มีการแสดงผลการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ โดยพิจารณาจากลักษณะทางจุลวิทยา ทั้งในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม อย่างน้อย 1 ข้อมูล ดังนี้

- ระบุปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน และ/หรือการสร้างใหม่ของกระดูกเข้าฟัน

Exclusion criteria คือ

รายงานการวิจัยที่ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์

รายงานการวิจัยที่ไม่ได้ทำการศึกษาในบริเวณที่มีความผิดปกติของอวัยวะปริทันต์ หรือบริเวณที่มีรอยโรคปริทันต์ได้สันกระดูกเข้าฟัน

การทบทวนบทความ

ผู้ทบทวน (reviewer) 2 คน อ่านบทความอย่างเป็นอิสระต่อกัน ตั้งแต่ขั้นตอนคัดชื่อเรื่องและเฉพาะบทความที่ผ่านเกณฑ์ ทั้ง inclusion และ exclusion criteria ที่กำหนด สำเนาฉบับเต็มของบทความจะถูกนำมาประเมินตามขั้นตอนการทำวิจารณ์ (critical appraisal) ซึ่งประกอบด้วยบททบทวนบทความ การดึงข้อมูลจากบทความ และการประเมินคุณภาพของบทความต่อไป โดยการคัดเลือกเป็นอิสระต่อกัน หากความคิดเห็นที่ขัดแย้งระหว่างผู้ทบทวน 2 คน จะถูกแก้ไขได้โดยการอภิปรายและตกลงกันเป็นเอกฉันท์ (รูปที่ 1)

การดึงข้อมูลจากบทความ

นำผลลัพธ์จากลักษณะทางจุลวิทยาที่ระบุปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน และการสร้างใหม่ของกระดูกรอบรากฟัน โดยกลุ่มทดลองเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์ ส่วนกลุ่มควบคุมไม่ได้รับการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดใดๆ ข้อมูลที่รวบรวมจะเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) หรือ standard error ของปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน (cementum regeneration) และการสร้างใหม่ของกระดูกรอบรากฟัน (alveolar bone regeneration)

คุณภาพของบทความ

การประเมินคุณภาพของบทความที่ได้รับการยอมรับโดยผู้ทบทวนทั้งสองคน อย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นผู้วิจัยประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane risk of bias¹⁷ ตาม PRISMA guideline การยอมรับคุณภาพบทความใช้ฉันทามติผู้ทบทวนทั้งสองคน และแสดงผลการประเมินออกตีงานวิจัยเป็นตาราง

สถิติที่ใช้

การศึกษานี้อยู่ในรูปตัวแปรต่อเนื่อง ข้อมูลที่ได้ผลจาก animal studies รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน และการสร้างใหม่ของกระดูกรอบรากฟันของกลุ่มที่รักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึด

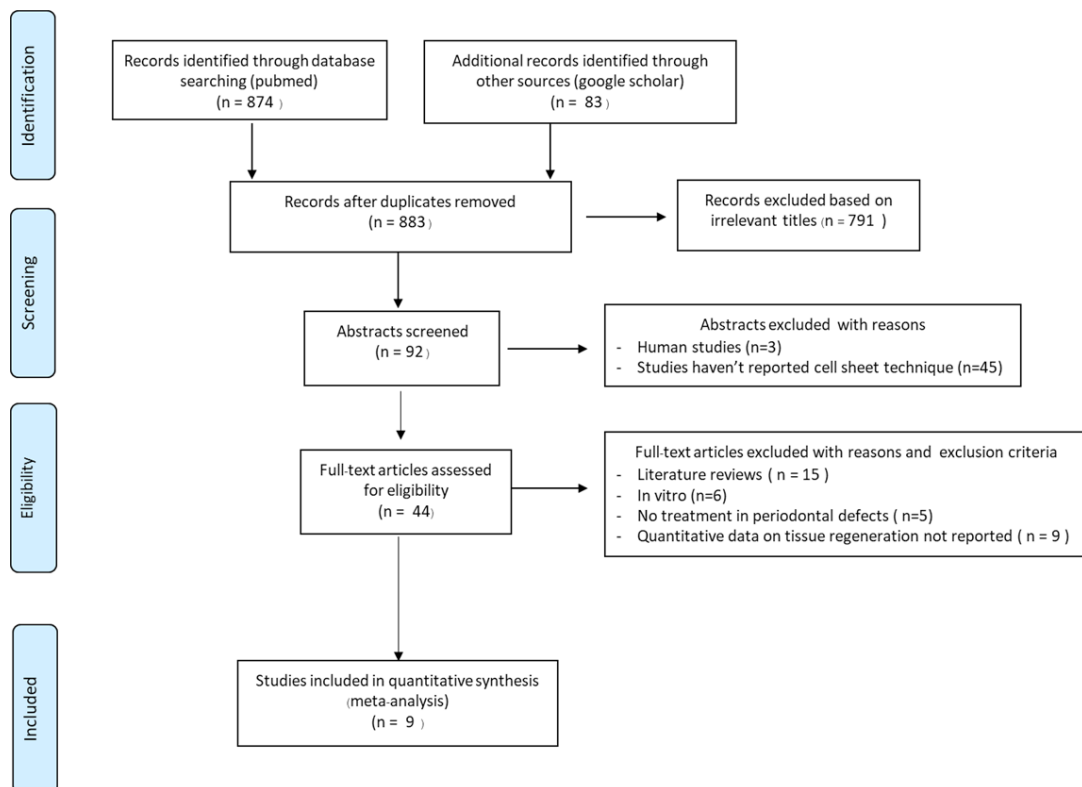
ปริทัศน์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์ กับกลุ่มควบคุม การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณถูกนำมาคำนวณ pooled differential variation ของปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน และการสร้างใหม่ของกระดูกรอบรากฟัน โดยคำนวณ standard mean difference (SMD) ที่ระดับความเชื่อมั่น (confidence interval) เท่ากับร้อยละ 95 ใช้ random effects models นำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ forest plot (รูปที่ 2B และ 3B) การศึกษานี้ใช้ค่า Cochrane statistic (Q-statistic) และค่า percentage of inconsistency index (I²) เพื่อวัดความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) นำเสนอผลด้วย funnel plot (รูปที่ 2D และ 3D) และตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วยการทดสอบสถิติ Begg's test และการทดสอบสถิติ Egger's test (รูปที่ 2E และ 3E) ซึ่งการวิเคราะห์นี้ใช้โปรแกรม STATA 11.2

ผล

การสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจาก PubMed ได้ 874 บทความ สืบค้นจาก Google Scholar ได้ 83 บทความ ทำการเลือกบทความที่ซ้ำกันออก เหลือเป็นจำนวนทั้งสิ้น 883 บทความ

ผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria ได้รับการยอมรับจากผู้ทบทวนเป็นเอกฉันท์จำนวน 9 บทความ โดยยอมรับบทความที่เป็น การศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งมีการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม บทความที่ถูกคัดเข้ามานั้นมีขนาดตัวอย่างมากที่สุดคือ 40 ตัวอย่าง และน้อยที่สุดคือ 7 ตัวอย่าง (รูปที่ 1, Datalink: <https://www.shorturl.at/pqsMW>) การประเมินอคติงานวิจัยจากทั้ง 9 การศึกษา พบว่า ไม่มีการศึกษาใดที่ถูกประเมินผลเป็น low risk of bias ของทุกค่าการประเมิน มี 5 การศึกษา พบว่าจะมีอคติต่ำ (low risk of bias) และไม่ชัดเจน (unclear risk) ร่วมด้วย และอีก 4 การศึกษา พบว่ามีทั้ง อคติต่ำ (low risk of bias) ไม่ชัดเจน (unclear risk) และอคติสูง (high risk of bias) ร่วมด้วย (ตารางที่ 1)

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ จะนำผลของค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ของปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน และการสร้างใหม่ของกระดูกรอบรากฟัน มาคำนวณโดยหาค่า standard mean difference (SMD) ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% วิเคราะห์ตามรูปแบบ random effect model



รูปที่ 1 ขั้นตอนวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบใน Prisma flow template

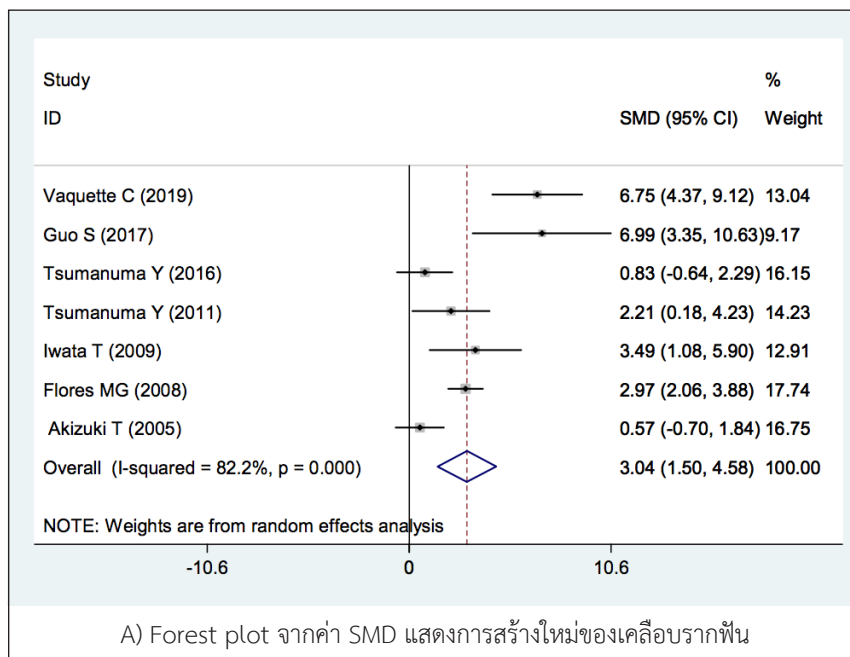
ตารางที่ 1 การประเมินอคติงานวิจัย

| 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 sources of bias |
|-------------------------------|------|---|---|--|---|--|--------------------------------------|-----------------------|
| Vaquette et al ¹⁹ | 2019 | U | U | U | U | L | L | L |
| Guo et al ²² | 2017 | U | U | U | L | L | H | L |
| Tsumanuma et al ²⁵ | 2016 | U | U | U | L | L | L | L |
| Park et al ²¹ | 2011 | U | U | U | U | H | L | L |
| Tsumanuma et al ¹⁶ | 2011 | U | U | U | L | L | L | L |
| Ding et al ²⁰ | 2010 | L | L | U | U | H | L | L |
| Iwata et al ¹⁵ | 2009 | U | U | U | L | L | L | L |
| Flores et al ¹⁴ | 2008 | U | U | U | U | H | L | L |
| Akizuki et al ¹³ | 2005 | U | U | U | L | L | L | L |

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

ผลการวิเคราะห์ของปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน (cementum regeneration) การแปลผลการวิเคราะห์เมื่อดูค่า $I^2=82.2\%$ และ $p=0.000$ สามารถแปลผลได้ว่า การศึกษา 7 การศึกษา จากทั้งหมด 9 การศึกษา ที่นำมารวมนั้นมีความต่างแบบปรากฏอย่างชัดเจน เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล

(effect size) นั่นคือ ค่า SMD มีค่าเท่ากับ 3.041 (95% CI= 1.504 – 4.578, $p=0.000$) แปลผลได้ว่า กลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์สามารถสร้างเคลือบรากฟันใหม่ได้มากกว่าในกลุ่มควบคุมแต่อาจยังไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง ($I^2=82.2\%$) และมีการศึกษาที่ยังไม่มากพอ (รูปที่2A)



เมื่อทำ subgroup analysis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลียกับกลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อกระดูก ซึ่งทั้งหมด 4 การศึกษา แปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า $I^2=86.8\%$ และ $p = 0.000$ สามารถแปลผลได้ว่าการศึกษานำมารวมกันนั้นมีความแตกต่างแบบปรากฏอย่างชัดเจน และเมื่อทำ subgroup analysis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลียกับกลุ่ม

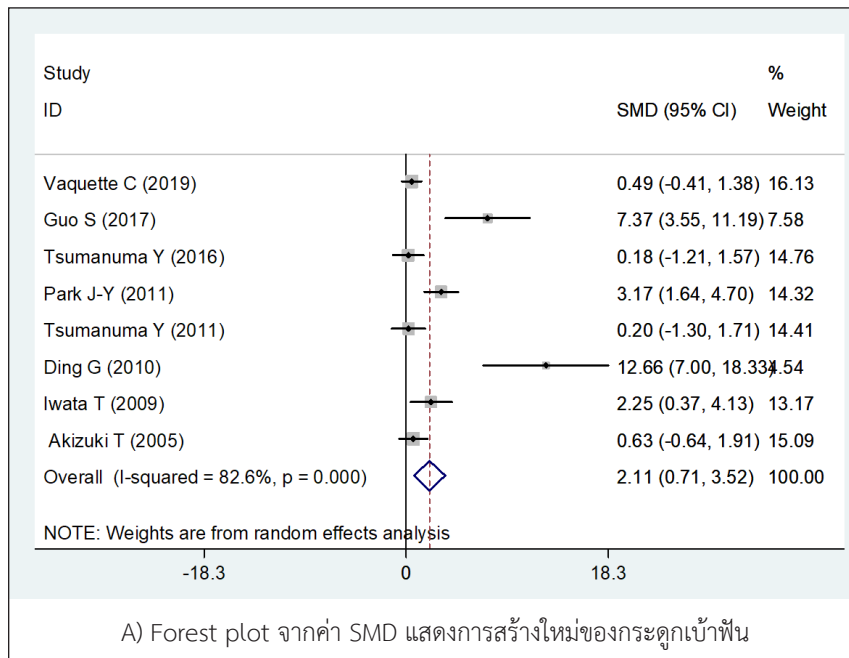
ควบคุมที่ไม่ได้ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อกระดูก ซึ่งทั้งหมด 3 การศึกษา แปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า $I^2=79.3\%$ และ $p = 0.008$ สามารถแปลผลได้ว่าการศึกษานำมารวมกันนั้นมีความแตกต่างแบบปรากฏอย่างชัดเจน และอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง และการศึกษาที่ยังไม่มากพอ (รูปที่ 2B)

| Study | SMD | [95% Conf. Interval] | | % weight | |
|---|-------------------------|----------------------|--------|-------------|-------------|
| 1 | | | | | |
| Vaquette C (2019) | 6.746 | 4.375 | 9.118 | 13.04 | |
| Iwata T (2009) | 3.485 | 1.075 | 5.896 | 12.91 | |
| Flores MG (2008) | 2.973 | 2.062 | 3.885 | 17.74 | |
| Akizuki T (2005) | 0.569 | -0.701 | 1.840 | 16.75 | |
| Sub-total | | | | | |
| D+L pooled SMD | 3.260 | 1.119 | 5.401 | 60.44 | |
| 0 | | | | | |
| Guo S (2017) | 6.990 | 3.348 | 10.632 | 9.17 | |
| Tsumanuma Y (2016) | 0.826 | -0.636 | 2.289 | 16.15 | |
| Tsumanuma Y (2011) | 2.205 | 0.178 | 4.232 | 14.23 | |
| Sub-total | | | | | |
| D+L pooled SMD | 2.871 | 0.065 | 5.677 | 39.56 | |
| Overall | | | | | |
| D+L pooled SMD | 3.041 | 1.504 | 4.578 | 100.00 | |
| Test(s) of heterogeneity: | | | | | |
| | Heterogeneity statistic | degrees of freedom | P | I-squared** | Tau-squared |
| 1 | 22.71 | 3 | 0.000 | 86.8% | 3.9414 |
| 0 | 9.65 | 2 | 0.008 | 79.3% | 4.6781 |
| Overall | 33.75 | 6 | 0.000 | 82.2% | 3.2490 |
| ** I-squared: the variation in SMD attributable to heterogeneity) | | | | | |
| Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method | | | | | |
| Significance test(s) of SMD=0 | | | | | |
| 1 | z= | 2.98 | p = | 0.003 | |
| 0 | z= | 2.01 | p = | 0.045 | |
| Overall | z= | 3.88 | p = | 0.000 | |
| หมายเหตุ : 1 คือ การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อกระดูก | | | | | |
| 0 คือ การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อกระดูก | | | | | |
| B) แสดงผล SMD ของการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน จาก Subgroup analysis | | | | | |

รูปที่ 2 ผลการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน (cementum regeneration)

ผลการวิเคราะห์ของการเกิดการสร้างใหม่ของกระดูกรอบรากฟัน (alveolar bone regeneration) การแปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า $I^2=82.6\%$ และ $p = 0.000$ สามารถแปลผลได้ว่าการศึกษา 8 การศึกษา จากทั้งหมด 9 การศึกษา ที่นำมารวมกันนั้นมีความแตกต่างแบบปรากฏอย่างชัดเจน เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) นั่นคือ ค่า SMD มีค่าเท่ากับ 2.114 (95%

CI= 0.709 – 3.520, $p = 0.003$) แปลผลได้ว่า กลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นดอทีลียสามารถสร้างกระดูกรอบรากฟันใหม่ได้มากกว่าในกลุ่มควบคุม แต่อาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง ($I^2=82.6\%$) และมีการศึกษาที่ยังไม่มากพอ (รูปที่ 3A)



| study | SMD | [95% Conf. Interval] | % weight | | |
|---|-------------------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|
| 1 | | | | | |
| Vaquette C (2019) | 0.485 | -0.406 1.376 | 16.13 | | |
| Iwata T (2009) | 2.251 | 0.368 4.133 | 13.17 | | |
| Akizuki T (2005) | 0.635 | -0.643 1.913 | 15.09 | | |
| Sub-total | | | | | |
| D+L pooled SMD | 0.843 | -0.017 1.703 | 44.39 | | |
| 0 | | | | | |
| Guo S (2017) | 7.374 | 3.554 11.194 | 7.58 | | |
| Tsumanuma Y (2016) | 0.178 | -1.212 1.567 | 14.76 | | |
| Park J-Y (2011) | 3.173 | 1.643 4.703 | 14.32 | | |
| Tsumanuma Y (2011) | 0.204 | -1.298 1.706 | 14.41 | | |
| Ding G (2010) | 12.664 | 6.999 18.328 | 4.54 | | |
| Sub-total | | | | | |
| D+L pooled SMD | 3.624 | 0.893 6.355 | 55.61 | | |
| Overall | | | | | |
| D+L pooled SMD | 2.114 | 0.709 3.520 | 100.00 | | |
| Test(s) of heterogeneity: | | | | | |
| | Heterogeneity statistic | degrees of freedom | P | I-squared** | Tau-squared |
| 1 | 2.81 | 2 | 0.245 | 28.9% | 0.1752 |
| 0 | 34.83 | 4 | 0.000 | 88.5% | 7.6488 |
| Overall | 40.25 | 7 | 0.000 | 82.6% | 2.9822 |
| ** I-squared: the variation in SMD attributable to heterogeneity) | | | | | |
| Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method | | | | | |
| Significance test(s) of SMD=0 | | | | | |
| 1 | z= 1.92 | p = 0.055 | | | |
| 0 | z= 2.60 | p = 0.009 | | | |
| Overall | z= 2.95 | p = 0.003 | | | |
| หมายเหตุ : 1 คือ การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ | | | | | |
| 0 คือ การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ | | | | | |
| B) แสดงผล SMD ของการสร้างใหม่ของกระดูกเข้าฟัน จาก Subgroup analysis | | | | | |

รูปที่ 3 ผลการสร้างใหม่ของกระดูกเข้าฟัน (alveolar bone regeneration)

เมื่อทำ subgroup analysis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ กับกลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ ซึ่งมีทั้งหมด 3 การศึกษา แปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า $I^2=28.9\%$ และ $p=0.245$ สามารถแปลผลได้ว่า การศึกษาที่นำมารวมนั้นน่าจะพอมารวมกันได้ เนื่องจากความต่างแบบกันที่พบนั้นอาจจะไม่สำคัญ เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) นั่นคือ ค่า SMD มีค่าเท่ากับ 0.843 (95% CI = (-0.017) – 1.703, $p=0.055$) แปลผลได้ว่า กลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ สามารถสร้างกระดูกรอบรากฟันใหม่ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ แต่เมื่อทำ subgroup analysis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพ ซึ่งมีทั้งหมด 5 การศึกษา แปลผลการวิเคราะห์ เมื่อดูค่า $I^2=88.5\%$ และ $p=0.000$ สามารถแปลผลได้ว่า การศึกษาที่นำมารวมนั้นมีความต่างแบบปรากฏอย่างชัดเจน และอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง และการศึกษาที่ยังไม่มากพอ (รูปที่ 3B)

วิจารณ์

การศึกษาผลการหายของอวัยวะปริทันต์ภายหลังการรักษา นั้นจะต้องประกอบด้วย การสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของเหงือก เอ็นยึดปริทันต์ เคลือบรากฟันขึ้นมาใหม่บนผิวรากฟันที่เคยเป็นโรค และเกิดการสร้างกระดูกเข้าฟันขึ้นใหม่¹⁸ แต่การวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลของการศึกษาทดลองในฟันสัตว์ที่เน้นศึกษาการสร้างเคลือบรากฟันขึ้นใหม่ และการสร้างกระดูกเข้าฟันขึ้นใหม่ ทำให้การวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้ อาจไม่สามารถบอกผลการหายของอวัยวะปริทันต์ภายหลังการรักษาแบบสมบูรณ์ได้

เมื่อพิจารณาในด้านปริมาณการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน (cementum regeneration) พบว่าเมื่อตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วยกราฟ funnel plot พบว่ากราฟที่ได้ไม่มีความสมมาตรกัน ซึ่งจะแสดงถึงภาวะที่อาจจะมีอคติจากการตีพิมพ์ แต่เมื่อตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วยผลทางสถิติ พบว่าผลจากการทดสอบด้วย Begg's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.176 มีค่ามากกว่า $p=0.05$ สามารถแปลความหมายเบื้องต้นได้ว่า ไม่มีหลักฐานของอคติจากการตีพิมพ์ ส่วนผลจากการทดสอบด้วย Egger's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.296 มีค่ามากกว่า $p=0.05$ สามารถแปลความหมายเบื้องต้นได้ว่า ไม่มีหลักฐานของอิทธิพลของการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อย (small study effect) ต่อผลรวมของการศึกษา แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพียง 7 การศึกษาถือว่ามีความจำนวนน้อย ซึ่งอาจไม่มีกำลัง (power) ในการทดสอบทางสถิติ ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่าไม่มีหลักฐานของอคติจากการตีพิมพ์ (Datalink: <https://www.shorturl.at/mpDLP>)

เมื่อพิจารณาในด้านปริมาณการสร้างใหม่ของกระดูกเข้าฟัน (alveolar bone regeneration) โดยวิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่า

กลุ่มทดลองที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์สามารถสร้างกระดูกเข้าฟันขึ้นใหม่ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ทำการรักษาโดยการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพซึ่งข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์นั้นค่อนข้างมีความเป็นเนื้อเดียวกัน ($I^2=28.9\%$) ซึ่งได้ผลลัพธ์มาจากการศึกษาของ Akizuki¹³ ในปี 2005, Iwata¹⁵ ในปี 2009 และ Vaquette¹⁹ ในปี 2019 การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์จากการทดสอบด้วยสถิติ พบว่า ผลจากการทดสอบด้วย Begg's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.006 มีค่าน้อยกว่า $p=0.05$ สามารถแปลความหมายเบื้องต้นได้ว่ามีหลักฐานของอคติจากการตีพิมพ์ ส่วนผลจากการทดสอบด้วย Egger's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.007 มีค่าน้อยกว่า $p=0.05$ สามารถแปลความหมายเบื้องต้นได้ว่า มีหลักฐานของอิทธิพลของการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อย (small study effect) ต่อผลรวมของการศึกษา (รูปที่ 3E) และเมื่อตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วยกราฟ funnel plot พบว่ากราฟที่ได้ไม่มีความสมมาตรกัน ซึ่งจะแสดงถึงภาวะที่อาจจะมีอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อพิจารณาจากกราฟ จะพบว่า มี 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ Ding²⁰ ในปี 2010, Park²¹ ในปี 2011 และ Guo²² ในปี 2017 ที่อาจมีอคติจากการตีพิมพ์ และมีอิทธิพลของการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อยต่อผลรวมของการศึกษาได้ (Datalink: <https://www.shorturl.at/mpDLP>)

จากการศึกษาผลลัพธ์ของการรักษา ในการศึกษาของ Ding²⁰ ในปี 2010 กับ Park²¹ ในปี 2011 นั้นพบว่าข้อมูลของผลลัพธ์ที่ถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีเพียงข้อมูลด้านการสร้างใหม่ของกระดูกเข้าฟัน และขาดข้อมูลการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟัน ภายหลังการรักษา ทำให้การประเมินอคติของงานวิจัยทั้งสองนี้ พบว่ามีอคติสูง (high risk of bias) ร่วมด้วย ส่วนการศึกษาของ Guo²² ในปี 2017 นั้นกลุ่มทดลองที่ทำการรักษาความวิการของอวัยวะปริทันต์ด้วยการใช้ Human PDL cell sheet พบว่ามีการสร้างกระดูกขึ้นใหม่ และการสร้างเคลือบรากฟันขึ้นใหม่ได้มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p-value < 0.05 แต่ในการศึกษาไม่ได้ระบุค่า p-value ไว้อย่างชัดเจน และอาจมีอคติในการแปลผล ทำให้การประเมินอคติของงานวิจัยนี้ พบว่ามีอคติสูงร่วมด้วย

นอกจากนี้ ในขบวนการซ่อมสร้างอวัยวะปริทันต์ ภายหลังจากที่เคลือบรากฟัน หรือกระดูกเข้าฟันถูกทำลาย เรามักพบเคลือบรากฟันมีเซลล์ (cellular intrinsic fiber cementum) เป็นส่วนใหญ่ และไม่มีกาวยึดเกาะของเส้นใยชาร์เพย์ (Sharpey's fiber) ดังนั้นหากต้องการให้เกิดการสร้างอวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่จะต้องมีเคลือบรากฟันไร้เซลล์ (acellular extrinsic fiber cementum) ที่ส่งเสริมการยึดเกาะได้ดี จากนั้นเยื่อบุหุ้มราก เอิร์ตวิก (Hertwig's epithelial root sheath; HERS) จะสังเคราะห์และปล่อยโปรตีนคือ enamel matrix มากระตุ้นให้เซลล์มีเซนไคม์รอบๆ รากฟัน (dental follicle) เปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเป็นเซลล์สร้างเคลือบรากฟัน (cementoblast) เพื่อสร้างเคลือบรากฟัน (cementogenesis)²³ ดังนั้นการสร้างใหม่ของเคลือบ

รากฟันจำเป็นต้องอาศัยปัจจัยอื่นๆ หลายอย่าง โอกาสที่จะเกิดการสร้างเคลือบรากฟันในบริเวณที่มีรอยฉีกของอวัยวะปริทันต์จึงมักเกิดขึ้นได้ยากกว่าการสร้างกระดูกเบ้าฟัน เพราะกระดูกจะอยู่ภายใต้สภาวะคงที่ที่มีการสร้างและสลายกระดูก (bone modeling and remodeling) ทดแทนกันอยู่ตลอดเวลา²⁴

จากการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ พบว่าจำนวนตัวอย่างของแต่ละการศึกษามีน้อยกว่า 30 ตัวอย่างรวม 8 การศึกษา โดยพบว่าการศึกษามีตัวอย่างน้อยที่สุดคือ 7 ตัวอย่าง¹⁶ และมีเพียง 1 การศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างมากที่สุด คือ 40 ตัวอย่าง¹⁴ และการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในสัตว์ทดลองอาจยังมีไม่มากพอ จึงยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่แน่นอนได้ ข้อจำกัดเกี่ยวกับการสืบค้นข้อมูลในครั้งนี้ ได้แก่ บทความที่ได้มาจาก PubMed และ Google scholar เท่านั้น การศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มยังมีน้อย โดยในการศึกษานี้มีเพียง 9 บทความที่ครบตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ใน inclusion และ exclusion criteria และยอมรับตามเกณฑ์เป็นเอกฉันท์จากผู้ทบทวน การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์หาคือ วิจัยอยู่ระดับหนึ่งแต่พอยอมรับได้

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลเพื่อทำการวิเคราะห์หาค่าทั้งหมด 9 การศึกษา พบว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ด้วยเทคนิควิศวกรรมแผ่นเซลล์เพื่อการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ในสัตว์ทดลองนั้น พบมีการสร้างใหม่ของกระดูกเบ้าฟันมากกว่า

การรักษาด้วยวิธีการชักนำให้เนื้อเยื่อคืนสภาพเพียงอย่างเดียว ส่วนการสร้างใหม่ของเคลือบรากฟันในกลุ่มที่ใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ ก็พบว่าสร้างได้มากกว่าแต่อาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกันสูง และมีการศึกษาที่ยังไม่มากพอ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ จำนวนการศึกษาและจำนวนตัวอย่างของแต่ละการศึกษามีจำนวนน้อย ดังนั้นยังต้องมีการศึกษาที่มีการออกแบบให้มีจำนวนตัวอย่างที่มากขึ้นและไม่มีอคติเนื่องจากเทคโนโลยีการใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ในปัจจุบันถือว่าเป็นเทคโนโลยีด้านการรักษาที่ยังใหม่และยังต้องมีการศึกษาพัฒนาอีก การทดลองในสัตว์ก่อนการนำไปใช้จริงในทางคลินิกถือเป็นก้าวแรกของขั้นตอนในการพัฒนาวิธีการรักษาและการวิเคราะห์หาค่าให้ได้ผลที่มีประสิทธิภาพนั้นจำเป็นต้องมีจำนวนการศึกษาที่มากกว่านี้ รวมถึงมีการออกแบบให้มีจำนวนตัวอย่างที่มากขึ้นและมีคุณภาพสูง และในอนาคตควรจะต้องมีการรวบรวมผลการศึกษาที่เป็นการศึกษาที่มีการควบคุมในสัตว์ทดลองเพื่อหาผลสรุปของการใช้แผ่นเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์เพื่อให้เกิดการเจริญทดแทนของอวัยวะปริทันต์ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อ.พญ.ทพญ. กรรณิกา ชูเกียรติมั่น สำหรับคำแนะนำและการวิเคราะห์ผลทางสถิติ ขอขอบคุณสถาบันทันตกรรมที่ช่วยสนับสนุนให้การดำเนินการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

References

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-20.
2. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976;47:256-60.
3. Xu XY, Li X, Wang J, He XT, Sun HH, Chen FM. Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations. *Stem Cells Transl Med* 2019;8:392-403.
4. Bright R, Hynes K, Gronthos S, Bartold PM. Periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration in animal models: a systematic review. *J Periodontol Res* 2015;50:160-72.
5. 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.
6. 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;08: 508.doi: 10.4172/2161-1122.1000508.
7. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol* 2000;24:253-69.
8. Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Stem cells in clinical practice: Applications and warnings. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:9.
9. Ayala R, Zhang C, Yang D, Hwang Y, Aung A, Shroff SS, et al. Engineering the cell-material interface for controlling stem cell adhesion, migration, and differentiation. *Biomaterials* 2011;32:3700-11.
10. Chen F-M, Shi S. Periodontal Tissue Engineering. *Principles of Tissue Engineering*; 2014. p. 1507-40.
11. Yamada N, Okano T, Sakai H, Karikusaa F, Sawasakia Y, Sakurai Y. Thermo-responsive polymeric surfaces; control of attachment and detachment of cultured cells. *Makromol Chem, Rapid Commun* 1990;11:571-6.
12. Okano T, Yamada N, Okuhara M, Sakai H, Sakurai Y. Mechanism of cell detachment from temperature-modulated, hydrophilic/hydrophobic polymer surfaces. *Biomaterials* 1995;16:297-303.

13. Akizuki T, Oda S, Komaki M, Tsuchioka H, Kawakatsu N, Kikuchi A, et al. Application of periodontal ligament cell sheet for periodontal regeneration: a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* 2005;40:245-51.
14. Flores MG, Yashiro R, Washio K, Yamato M, Okano T, Ishikawa I. Periodontal ligament cell sheet promotes periodontal regeneration in athymic rats. *J Clin Periodontol* 2008;35:1066-72.
15. Iwata T, Yamato M, Tsuchioka H, Takagi R, Mukobata S, Washio K, et al. Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. *Biomaterials* 2009;30:2716-23.
16. Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, et al. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials* 2011;32:5819-25.
17. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:1-9.
18. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol 2000* 2000;24:253-69.
19. Vaquette C, Saifzadeh S, Farag A, Huttmacher DW, Ivanovski S. Periodontal Tissue Engineering with a Multiphasic Construct and Cell Sheets. *J Dent Res* 2019;98:673-81.
20. Ding G, Liu Y, Wang W, Wei F, Liu D, Fan Z, et al. Allogeneic periodontal ligament stem cell therapy for periodontitis in swine. *Stem Cells* 2010;28:1829-38.
21. Park J-Y, Jeon SH, Choung P-H. Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis. *Cell Transplant* 2011;20:271-86.
22. Guo S, Kang J, Ji B, Guo W, Ding Y, Wu Y, et al. Periodontal-Derived Mesenchymal Cell Sheets Promote Periodontal Regeneration in Inflammatory Microenvironment. *Tissue Eng Part A* 2017;23:585-96.
23. Crossman J, Elyasi M, Elbially T, Flores Mir C. Cementum regeneration using stem cells in the dog model: A systematic review. *Arch Oral Biol* 2018;91:78-90.
24. Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:474-84.
25. Tsumanuma Y, Iwata T, Kinoshita A, Washio K, Yoshida T, Yamada A, et al. Allogeneic Transplantation of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets in Canine Critical-Size Supra-Alveolar Periodontal Defect Model. *Biores Open Access* 2016;5:22-36.