

Autologous stem cell regeneration therapy: a new hope for diabetes mellitus patients with periodontal defects

Terapi regenerasi autologus stem sel: suatu harapan baru bagi penderita diabetes melitus dengan defek periodontal

¹Rachmawati Dian Puspitasari, ²Asdar Gani

¹Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

²Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Korespondensi: **Rachmawati Dian Puspitasari**, e-mail: drg.sariely@gmail.com

ABSTRACT

Several studies have been conducted on the use of autologous stem cells derived from the patient's own body as a therapeutic agent to increase the speed of healing and regeneration of periodontal defects due to periodontitis, including in patients with systemic diseases such as diabetes mellitus (DM). This literature review discusses the application and clinical effectiveness of autologous stem cells as regeneration therapy in DM patients with periodontal defects, the long-term effects and advantages and disadvantages of this regeneration therapy. This literature search is based on electronic data such as Pubmed, Wiley, Google Scholar using several keywords. Periodontal ligament stem cells are adult stem cells that can be applied directly to repair periodontal defects. Direct local injection of stem cells may be an effective approach for periodontal regeneration in patients with DM. It is concluded that stem cells have the potential to be used in tissue regeneration and engineering. Some of the main advantages of stem cells are their high differentiation ability and proliferation rate, relatively simple extraction and culture for use in autologous cell therapy in DM patients with periodontal defects.

Keywords: diabetes mellitus, periodontal ligament stem cells, stem cells, periodontal regeneration, tissue engineering

ABSTRAK

Beberapa penelitian telah dilakukan terhadap penggunaan stem sel autologus, yang berasal dari tubuh pasien sendiri, sebagai agen terapeutik untuk meningkatkan kecepatan penyembuhan dan regenerasi defek periodontal akibat periodontitis, termasuk pada pasien dengan penyakit sistemik seperti diabetes melitus (DM). Kajian pustaka ini membahas aplikasi dan efektivitas klinis stem sel autologus sebagai terapi regenerasi pada pasien DM dengan defek periodontal, efek dalam jangka panjang serta kelebihan dan kekurangan dari terapi regenerasi ini. Pencarian pustaka ini berbasis data elektronik seperti Pubmed, Wiley, Google Scholar dengan menggunakan beberapa kata kunci. Stem sel ligamen periodontal merupakan stem sel dewasa yang dapat diaplikasikan secara langsung untuk memperbaiki defek periodontal. Injeksi stem sel lokal secara langsung dapat menjadi pendekatan yang efektif untuk regenerasi periodontal pada pasien dengan DM. Disimpulkan bahwa stem sel berpotensi untuk digunakan dalam regenerasi dan rekayasa jaringan. Beberapa keuntungan utama dari stem sel ini adalah kemampuan berdiferensiasi dan tingkat proliferasinya yang tinggi, ekstraksi dan kultur yang relatif sederhana untuk digunakan dalam terapi sel autologus pada pasien DM dengan defek periodontal.

Kata kunci: diabetes mellitus, periodontal ligament stem cells, stem sel, regenerasi periodontal, rekayasa jaringan

Received: 10 March 2024

Accepted: 1 August 2024

Published: 1 December 2024

PENDAHULUAN

Tujuan terapi regenerasi jaringan periodontal adalah untuk merekonstruksi defek pada jaringan pendukung gigi, termasuk sementum, ligamentum periodontal dan tulang alveolar.¹ Stem sel sebagai bahan terapi regeneratif telah banyak digunakan karena memiliki potensi untuk memperbarui diri, berdiferensiasi menjadi berbagai macam jenis sel, dan meningkatkan kemampuan regenerasi tulang.^{2,3} Beberapa penelitian telah dilakukan tentang pemanfaatan stem sel autologus yang berasal dari tubuh pasien sendiri sebagai bahan terapeutik untuk meningkatkan kecepatan penyembuhan dan regenerasi defek periodontal akibat periodontitis.⁴

Periodontitis adalah penyakit destruktif yang etiologinya sangat kompleks, yaitu faktor lokal dan faktor sistemik. Umumnya periodontitis disebabkan oleh faktor lokal seperti bakteri plak yang dapat diperparah oleh faktor sistemik yang kurang menguntungkan seperti penyakit diabetes melitus (DM).^{5,6} Penderita DM berisiko mengalami defek periodontal yang ditandai dengan rusaknya proses sintesis fibroblas gingiva, mengakibatkan hilangnya serabut periodontal dan kerusakan tulang alveolar sehingga dapat menyebabkan tanggalnya gigi.^{7,8-10} Beberapa riset menyatakan terjadinya peningkatan risiko destruksi periodontal pada penderita DM ditandai oleh besarnya risiko kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang. Hasil se-

rupa juga ditunjukkan beberapa penelitian bahwa terjadi perubahan kedalaman poket periodontal, peningkatan inflamasi gingiva, perdarahan sewaktu *probing*, dan kehilangan perlekatan pada penderita DM.¹¹

Artikel ini membahas tentang aplikasi stem sel autologus sebagai terapi regeneratif pada penderita DM dengan defek periodontal, efektivitas dan efisiensi penggunaan dalam jangka waktu panjang secara klinis.

TINJAUAN PUSTAKA**Defek periodontal pada penderita DM**

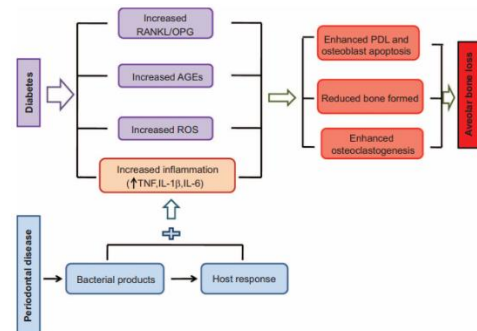
Diabetes merupakan penyakit kronis menahun dengan prevalensi yang semakin meningkat yang terjadi akibat gangguan metabolisme sehingga tubuh tidak dapat mengontrol kadar gula dalam darah. Menurut survei yang dilakukan oleh WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita DM terbesar setelah India, Cina dan Amerika Serikat. Tahun 2030, Indonesia diperkirakan akan memiliki penyandang DM sebanyak 21,3 juta jiwa.¹ DM tipe 2 merupakan jenis yang paling sering ditemukan di praktek dokter gigi, sekitar 90% dari semua penderita DM di Indonesia.¹²

Diabetes merupakan sindrom metabolik yang terjadi karena tubuh mengalami gangguan metabolisme dalam mengontrol gula darah. Menurut *American Diabetes Association* (ADA), seseorang didiagnosis menderita DM

berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah, yaitu bila kadar gula darah puasa >126 mg/dL dan atau kadar gula darah sesaat >200 mg/dL.^{13,9}

Penyakit DM dapat menimbulkan komplikasi kesehatan, secara umum maupun rongga mulut. Dari sekian banyak komplikasi di rongga mulut, periodontitis merupakan komplikasi yang paling sering terjadi. Periodontitis ditandai dengan terjadinya *pocket depth* (PD), *clinical attachment loss* (CAL) dan *alveolar bone loss* (ABL). Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa pada penderita DM, risiko untuk terjadinya *attachment loss* dan *alveolar bone loss* tiga kali lebih besar daripada penderita yang tidak mengalami DM.¹⁴ Perubahan metabolisme pada penderita DM akan menimbulkan serangkaian perubahan pada jaringan periodonsium yang mengarah kepada destruksi periodontal yang terutama terjadi pada gingiva dan tulang alveolar, namun ligamen periodontal dan sementum tidak dipengaruhi oleh keadaan DM.¹⁵ Beberapa mekanisme yang menjelaskan besarnya kejadian dan keparahan penyakit periodontal pada penderita DM yaitu 1) DM cenderung meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri dengan menurunkan efektivitas sel yang membunuh bakteri. Hal ini terjadi karena perubahan fungsi sel imun seperti neutrofil, monosit dan makrofag sehingga kemampuan perlekatan ke bakteri, kemo-taksis dan fagositosis neutrofil mengalami gangguan. Hal ini mengakibatkan penurunan kemampuan untuk membunuh bakteri sehingga membuat bakteri menjadi lebih mudah menginvasi gingiva dan mendestruksi jaringan periodonsium,^{15,17} 2) pada penderita DM terbentuk *advanced glycation end (AGE) products* sebagai hasil dari hiperglikemi yang dapat memasuki jaringan dan mengubah fenotip makrofag dan sel lainnya melalui reseptor permukaan sel spesifik. Makrofag merupakan sel utama dalam patogenesis periodontitis karena mampu menghasilkan banyak sitokin. Produk AGE akan mengubah makrofag menjadi sel berfenotip destruktif dan menghasilkan sitokin proinflamatori yang tidak terkontrol sehingga mengakibatkan kerusakan lokal yang parah pada jaringan periodonsium,^{16,18} 3) kolagen sebagai struktur protein primer pada jaringan periodonsium juga mengalami perubahan metabolisme pada penderita DM. Produksi AGE menyebabkan kolagen menjadi lebih mudah ruptur dan produksi matriks metaloproteinase seperti kolagenase yang meningkat pada penderita DM akan mendegradasi kolagen baru untuk penyembuhan jaringan periodonsium. Hal ini menyebabkan perubahan proses penyembuhan luka pada jaringan periodonsium.^{19,20} Perubahan lain yang terjadi pada jaringan periodonsium penderita DM adalah terjadi penebalan lamina basal pembuluh darah. Penebalan lamina basal ini akan menghambat transportasi zat-zat makanan yang penting untuk perawatan dan pemeliharaan jaringan, mengganggu difusi oksigen, mengganggu pembuangan sisa metabolisme yang tidak berguna, dan mengganggu migrasi leukosit serta sel imun lain. Keadaan ini memperburuk kondisi pasien sehingga memudahkan terjadi periodontitis pada penderita DM,¹⁶ 4) meningkatnya kadar gula darah pada penderita DM dapat mengubah lingkungan flora mikro di dalam mulut

menjadi lingkungan yang sesuai untuk tumbuhnya bakteri tertentu dalam jumlah yang melebihi kondisi normal. Kadar gula yang tinggi akan menjadi sumber bahan makanan untuk pertumbuhan dan perkembangan bakteri tersebut.^{16,21} 5) pada pasien DM terdapat kecenderungan terjadinya inflamasi; DM menyebabkan produksi sitokin proinflamatori menjadi lebih tinggi, seperti IL-1 dan TNF- α , yang menyebabkan kehilangan tulang yang lebih besar. Bakteri plak berperan secara tidak langsung dalam menghasilkan mediator inflamasi, seperti prostaglandin, atau sitokin yaitu IL-1 dan TNF- α , yang memicu kehilangan tulang secara akut. DM menyebabkan ketidakseimbangan produksi tulang baru setelah resorpsi tulang dengan mencegah keseimbangan normal resorpsi dan pembentukan tulang (Gbr.1).¹⁶



Gambar 1 Mekanisme kehilangan tulang alveolar pada penderita DM.²²

Tujuan dari terapi regeneratif periodontal adalah untuk meregenerasi jaringan periodontal yang mengalami defek sehingga dapat mencegah terjadinya kehilangan gigi seperti pada penderita DM. Salah satunya adalah dengan menggunakan teknologi regenerasi jaringan periodontal berbasis stem sel.³

Potensi regeneratif stem sel

Banyak penelitian telah dilakukan tentang teknologi regenerasi jaringan periodontal pada beberapa tahun terakhir ini, yang melibatkan morfogenesis jaringan baru dengan kesesuaian sel dan biologi molekuler terhadap perbaikan dan regenerasi periodonsium.³ Rekayasa jaringan merupakan bidang ilmiah yang fokus mengembalikan organ yang rusak ke bentuk dan fungsi aslinya melalui kombinasi sel, sinyal biologis, dan *cell seeded scaffolds*.²³⁻²⁵ Rekayasa jaringan berbasis stem sel memiliki potensi yang menjanjikan dalam terapi regeneratif jaringan periodontal. Stem sel merupakan populasi sel yang tidak terspesifikasi, yang dapat membarui diri sendiri dan berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel sehingga memiliki potensi terapeutik yang besar. Stem sel mampu membentuk berbagai jaringan periodontal di bawah kondisi induksi yang tepat.²⁶ Potensi stem sel telah diteliti kemampuannya untuk memperbaiki jaringan periodontal, dan memperbaiki kerusakan tulang alveolar, membentuk sementum dan ligamentum periodontal.²⁷

Stem sel memiliki dua potensi penting yaitu pembaruan diri dan potensi diferensiasi. Pembaruan diri mengacu pada kemampuan stem sel untuk membarui diri me-

lalui mitosis, bahkan setelah lama tidak aktif. Potensi diferensiasi mengacu pada kemampuan stem sel untuk berdiferensiasi menjadi fenotip yang berbeda. Kedua potensi ini memungkinkan stem sel untuk berkembang biak dan meregenerasi jaringan yang hilang atau rusak.²⁸

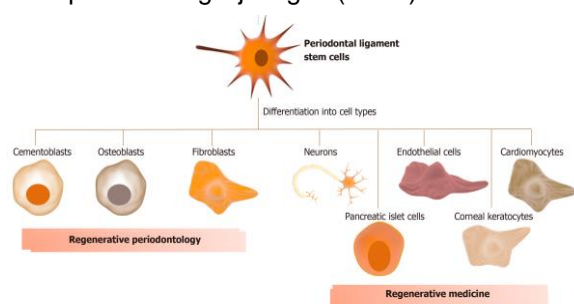
Beberapa tahun terakhir ini sedang dikembangkan *adult stem cell* yang berasal dari jaringan gigi yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok, pertama berasal dari *dental pulp stem cells* (DPSCs), yaitu *stem cell from human exfoliated deciduous teeth* (SHED), dan *stem cell from apical papilla* (SCAP). Kelompok kedua adalah stem sel yang berasal dari *periodontal ligament* yaitu *dental follicle progenitor cells* (DFSCs) dan *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs).²⁹

PDLSCs adalah sejenis stem sel somatik yang menunjukkan potensi untuk berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel dan melakukan pembaruan diri yang kuat, yang dianggap sebagai populasi sel induk yang sangat menjanjikan untuk terapi regeneratif periodonsium.³⁰

Terapi regeneratif autologus PDLSCs pada defek periodontal penderita DM

PDLSCs berperan sebagai sel progenitor, bersifat heterogen, dapat berproliferasi dengan cepat, dan multipoten karena mampu berdiferensiasi menjadi osteoblas, sementoblas, kondrosit, dan adiposit. Osteoblas, sementoblas, dan fibroblas adalah jenis sel yang berperan pada homeostasis jaringan tulang alveolar, sementum, dan ligamen periodontal.^{31,32}

PDLSCs juga dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel turunan ektoderm yang meliputi sel-sel neural seperti neuron, oligodendrosit, astrosit, dan sel-sel schwann dan jenis sel turunan endoderm yang meliputi sel pankreas. Hal ini menunjukkan bahwa PDLSCs dapat mengandung populasi stem sel yang dapat berdiferensiasi tidak hanya menjadi sel-sel turunan mesenkim, tetapi juga sel-sel turunan lainnya, sehingga dapat menjadi sumber sel yang menarik untuk pengobatan regeneratif pada berbagai jaringan (Gbr.2).³⁰



Gambar 2 Multipotensi PDLSCs pada regeneratif jaringan.²⁴

Hasil penelitian Zhu dan Liang, menunjukkan bahwa PDLSCs memiliki kesamaan karakter dengan stem sel mesenkim, yang merupakan bagian dari jaringan periodontal yang berasal dari sel *neural crest* selama pertumbuhan gigi. PDLSCs juga mampu menekan reaksi inflamasi dan meregenerasi jaringan, sesuai hasil penelitian Nugraha *et al*; yang sejalan dengan penelitian oleh Song *et al* bahwa PDLSCs mampu mengeluarkan berbagai marker dari sel stromal seperti *cluster of differentiation*

(CD) 13, CD29 (integral), CD44, CD73 (ecto-5' nucleotidase), CD90 (Thy-1), CD105 (endoglin), CD106, CD 146, dan CD166. Selain itu dari penelitian oleh Keong *et al* diketahui bahwa PDLSCs menghasilkan *growth factor* seperti *vascular growth factors* (VEGF) yang meningkatkan osteogenesis dan angiogenesis untuk meregenerasi jaringan periodontal, mensekresi *bone morphogenic protein* (BMP) dan BMP-2; keduanya berperan untuk menginduksi diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang baru. *Fibroblast growth factor* (FGF) juga dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi PDLSCs secara *in vivo*. Kang *et al* menunjukkan bahwa kombinasi BMP-2 dan bFGF dapat mengatur kemampuan osteogenik PDLSCs dengan meningkatkan gen osteogenesis dan aktivitas *alkaline phosphate* (ALP), meningkatkan pembentukan deposit mineral dan aktivasi protein dalam regenerasi tulang.³³

Beberapa penelitian telah dilakukan pada hewan dan manusia membuktikan bahwa PDLSCs dapat dimanfaatkan untuk regenerasi jaringan periodontal dalam memperbaiki defek periodontal. Vandana *et al* melaporkan dalam tindakan bedah periodontal yang dilakukannya dengan menggunakan teknik autologus PDLSCs mampu memperbaiki defek intrabony pada pasien yang mengalami periodontitis.³⁴ Hal ini sejalan dengan kajian pustaka oleh Villar *et al* dalam 22 penelitian *meta analysis* pre klinis mengungkapkan bahwa penggunaan PDLSCs dapat meningkatkan potensi regenerasi jaringan periodontal secara konsisten. Feng *et al* melaporkan dalam penelitian *in vivo*, PDLSCs memiliki kemampuan berdiferensiasi untuk membentuk serat Sharpey's.³⁵ Selain itu, beberapa uji klinis yang menggunakan PDLSCs secara autologus pada manusia juga telah dilakukan. Chen dkk, melakukan penelitian pada 30 pasien periodontitis kerusakan intrabony periodontal berusia 18-65 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Masing-masing 20 gigi dirawat di kelompok kontrol dan di kelompok sel berupa pembedahan dan evaluasi klinis. Setiap kelompok menunjukkan peningkatan tinggi tulang alveolar yang signifikan (penurunan kedalaman kerusakan tulang) yang menunjukkan bahwa penggunaan autologus PDLSCs untuk mengobati defek intrabony periodontal aman dan tidak menghasilkan efek samping yang signifikan.¹

Shalini dkk, membandingkan 28 pasien periodontitis yang dirawat dengan *open flap debridement* (OFD) atau OFD diikuti dengan PDLSCs autolog manusia dan transplantasi PDLSCs diambil dengan seksama dari molar ketiga yang telah diekstraksi dan langsung dicampur dengan *scaffold* gelatin. Setelah OFD, campuran ini ditempatkan pada defek periodontal; 3, 6, 9 dan 12 bulan setelah transplantasi, perlakuan dengan OFD dan PDLSCs manusia menunjukkan pengurangan PD, CAL dan luas defek dan peningkatan densitas tulang pada area defek dibandingkan dengan yang hanya diberi perlakuan dengan OFD.³⁶

Pada penderita DM disertai periodontitis, menurut penelitian Seubbuk, *et al*, menunjukkan bahwa saat bakteri patogen penyebab periodontitis telah dihilangkan maka PDLSCs dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, yang

menyebabkan regenerasi tulang. Penelitian ini juga menunjukkan berhasilnya proses kalsifikasi dengan transplantasi sel pada penderita DM.³⁷ Sejalan dengan penelitian oleh Assem, *et al* pada PDLSCs dan *gingival stem cell* (GSC) merupakan bahan terapi regeneratif autologus yang memiliki potensi karena kemampuan proliferasinya.³⁸ Meskipun demikian pada penelitian oleh Liu, *et al* ditemukan bahwa potensi diferensiasi PDLSCs pada pasien DM dengan periodontitis dapat mengalami kerusakan secara signifikan. Di masa datang yang menjadi tujuan utama perawatan periodontitis dengan DM adalah menyelamatkan PDLSCs dari kerusakan sehingga dapat digunakan sebagai bahan terapi regeneratif.³⁹

Disimpulkan bahwa stem sel memiliki potensi untuk digunakan dalam regenerasi dan rekayasa jaringan. Beberapa keuntungan utama dari stem sel ini adalah kemampuan berdiferensiasi dan tingkat proliferasinya yang tinggi, ekstraksi dan kultur yang relatif sederhana untuk digunakan dalam terapi sel autologus pada pasien DM dan defek periodontal. Penggunaan stem sel PDLSCs sebagai bahan terapi regeneratif autologus yang aman dan efektif mengatasi defek periodontal pada penderita DM. Masih diperlukan penelitian dengan metode yang dapat meningkatkan proliferasi stem sel yang diisolasi dari penderita DM untuk keberhasilan jangka panjang terapi regeneratif secara autologus.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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* [Internet]. 2016;7(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-016-0288-1>
2. Kao RT, Takei HH, Cochran DL. Periodontal regeneration and reconstructive surgery. In: Newman Carranza's Clinical Periodontol. Philadelphia: Saunders
3. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal ligament stem cells: regenerative potency in periodontium. *Stem Cells Dev* 2019;28:974–85.
4. 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.
5. Madhuvrata P. Endocrine disorders. Antenatal Disord MRCOG Beyond. 2016;98–108.
6. Arifiana VD, Prandita N. Penatalaksanaan periodontitis kronik pada penderita diabetes mellitus. *Stomatognathic (JKG Unej)* 2019;16(2):59–63.
7. Buchberger B, Crăciun A. Algorithm synthesis by lazy thinking: Examples and implementation in theorem. *Electron Notes Theor Comput Sci* 2004;93:24–59.
8. Li Y, Wang S, Xiao Y, Liu B, Pang J. Nerve growth factor enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on diabetic periodontitis. *Exp Ther Med*. 2021;22(3).
9. Wulandari P, Ulip. Hubungan antara diabetes melitus tipe 2 dengan destruksi periodontal pada penderita periodontitis. *Dentika Dent J* 2010;15:111–4.
10. Nainggolan LI, Gunasagaran L. Prevalence of alveolar bone defect pattern in periodontitis patients with diabetes mellitus using bitewing radiography. *J Dentomaxillofac Sci* 2018;3(2):88.
11. Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(2):381–6.
12. Rinto NA, Sunarto, Ika F. Hubungan antara sikap, perilaku dan partisipasi keluarga terhadap kadar gula darah penderita diabetes mellitus tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia; Yogyakarta; 2008
13. Kayal RA, Almutadares M, Algarni A, Alfaifi K, Bahammam MA, Alhazzazi TY. The effect of self-reported diabetes on alveolar bone loss and number of missing teeth. *Open Dent J* 2021;15(1):526–31.
14. Sari R, Herawati D, Nurcahyanti R, Wardani PK. Prevalensi periodontitis pada pasien diabetes mellitus (Studi observasional di poliklinik penyakit dalam RSUD Dr. Sardjito). *Maj Kedokt Gigi Indones*. 2017;3(2):98.
15. Shinjo T, Nishimura F. Diabetes and periodontitis diabetes aging-related complicated. Singapore: Springer; 2017; 185-99
16. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2020;82(1):214–24.
17. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2002;68(3):161–4.
18. Bissett S, Pumerantz A, Preshaw P. Periodontal disease and diabetes. *J Diabetes Nurs* [Internet] 2015;19(4):134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0404>
19. Kidambi S, Patel SB. Diabetes mellitus: A medical overview. *Periodontal Dis Overall Heal A Clin Guid*. 2010;31(1):5.
20. Louis R. Periodontal medicine. London: BD Decker Inc Hamilton; 2000.
21. Gulati M, Anand V, Jain N, Anand B, Bahuguna R, Govila V, et al. Essentials of periodontal medicine in preventive medicine. *Int J Prev Med*. 2013;4(9):988–94.
22. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*. 2015;7:63-72
23. Kao RT, Conte G, Nishimine D, Dault S. Tissue engineering for periodontal regeneration. *J Calif Dent Assoc* 2005;33:205-15
24. Nosrat A, Kim JR, Verma P, Chand PS. Tissue engineering considerations in dental pulp regeneration. *Iran Endod J* 2013;9:30-9
25. Tatullo M, Marrelli M, Paduano F. The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: The most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. *Int J Med Sci*. 2015;12(1):72–7.
26. Ota KI. Fuel cells: past, present and future. *IEEJ Trans Fundam Mater* 2008;128(5):329–32.
27. Li Q, Yang G, Li J, Ding M, Zhou N, Dong H, et al. Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: A network meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:1–15.
28. Bassir SH, Wisitrasameewong W, Raanan J, Ghaffarigarakani S, Chung J, Freire M, et al. Potential for stem cell-based periodontal therapy. *J Cell Physiol* 2016;231:50–61.
29. Yang X, Ma Y, Guo W, Yang B, Tian W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics*. 2019;9(9):2694–711.
30. Onizuka S, Iwata T. Application of periodontal ligament-derived multipotent mesenchymal Stromal cell sheets for periodontal regeneration. *Int J Mol Sci* 2019;20(11):1–13.
31. Jandial R. Stem cells and cancer stem cells 2014;0210(5):1–284. Available from: papers3://publication/uuid/58A4F3BA-A922-446A-8EBD-B83C32CF4186

32. Sanchez N, Sanz M. Periodontal bioengineering with mesenchymal stem cells. *Plast Aesthetic Res* 2021; **vol**
33. Aprilianti NA, Rahmadhani D, Rizqianti Y, Ridwan RD, Ramadhani NF, Nugraha AP. Periodontal ligament stem cells, solcoseryl pasta incorporated nano-hydroxyapatite silica gel scaffold for bone defect regeneration in chronic periodontitis: A review. *Biochem Cell Arch* 2020;20:3101–6.
34. Vandana KL Ryana H, Dalvi PJ. Autologous periodontal stem cell assistance in periodontal regeneration technique (SAI-PRT) in the treatment of periodontal intrabony defects: A case report with one-year follow-up. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2017;11:123–6.
35. Morsczeck C, Reichert TE. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2018;18:187–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2018.1402004>
36. Sundaram G, Ramakrishnan T, Parthasarathy H, Raja M, Raj S. disease : A cross - link of sorts ! 2018;(May):113–8.
37. Seubbuk S, Sritanaudomchai H, Kasetsuwan J, Surarit R. High glucose promotes the osteogenic differentiation capability of human periodontal ligament fibroblasts. *Mol Med Rep* 2017;15:2788–94.
38. Assem M, Kamal S, Sabry D, Soliman N, Aly RM. Preclinical assessment of the proliferation capacity of gingival and periodontal ligament stem cells from diabetic patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6(2):254–9.
39. Liu Q, Hu CH, Zhou CH, Cui XX, Yang K, Deng C, et al. Rescues osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from periodontal ligaments of patients with diabetes mellitus induced periodontitis. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep13142>