RESEARCH ARTICLE

Open Access

Pengaruh Pemberian Mesenchymal Stem Cell Hipoksia dan Normoksia Terhadap Ekspresi IL-10 pada Tikus Model Luka Eksisi

*Olifiarsy Wiet Ramadhanti¹, Agung Putra^{2,3,4}, Nur Anna Chalimah Sadyah^{3,4}, Prasetyowati⁴,
Nurul Hidayah^{2,5}, Ardi Prasetyo²*

1 Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Indonesia

2 Stem Cell and Cancer Research (SCCR), Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Indonesia

3 Departmen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Indonesia

4 Departmen Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Indonesia

5 Departmen Magister Bioteknologi, Sekolah Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta, Indonesia

ABSTRACT

Latar Belakang: Proses penyembuhan luka eksisi melibatkan rangkaian respons seluler yang kompleks untuk membalikkan pembentukan integritas jaringan kulit. Proses ini membutuhkan komunikasi parakrin yang melibatkan sitokin-sitokin antiinflamasi, terutama interleukin 10 (IL-10). Di sisi lain, sel punca mesenkimal prekondisi hipoksia (H-MSCs) dipercaya mampu meningkatkan sekresi IL-10 berkontribusi pada percepatan penyembuhan luka dibandingkan dengan sel punca mesenkimal prekondisi normoksia (N-MSCs). Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan H-MSCs dan N-MSCs dalam meregulasi ekspresi serial IL-10 yang terkait dengan peningkatan kepadatan kolagen pada model hewan luka eksisi. Metode: Tiga puluh enam tikus Wistar jantan dengan luka eksisi dibuat sebagai model hewan dengan metode biopsi 6 mm. Hewan secara acak dibagi menjadi empat kelompok yang terdiri dari empat kelompok perlakuan: N-MSCs 1x10⁶, H-MSCs 1x10⁶, Kontrol (perlakuan PBS) dan Sham (tikus sehat yang tidak diobati). Pemberian perlakuan dilakukan 2 kali secara intra peritonial pada hari ke 0. Jaringan kulit dikoleksi pada hari ke 3, 6 dan 9 pasca injeksi. Ekspresi IL-10 diperiksa dengan qPCR. Hasil: Penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan IL-10 yang signifikan pada hari ke 3 dan 6 setelah perlakuan H-MSCs dan menurun pada hari ke-9 dibandingkan dengan perlakuan N-MSCs. Kesimpulan: H-MSCs dapat meningkatkan ekspresi serial IL-10 yang mengarah pada perbaikan luka model tikus luka eksisi dibandingkan dengan N-MSCs.

Keywords : Mesenchymal Stem Cells, Hipoksia, IL-10, Luka Eksisi. qPCR.

PENDAHULUAN

Proses penyembuhan luka eksisi pada jaringan kulit merupakan proses yang melibatkan berbagai mekanisme dan komunikasi seluler dan terbagi dalam tiga fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodelling (King et al., 2014; Singh et al., 2017). Metode penyembuhan luka eksisi telah menjadi masalah klinis utama global, metode saat ini hanya mencapai 50% penyembuhan dan tidak secara permanen (Han et al., 2020; Isakson et al., 2015). Studi terbaru menyatakan bahwa transplantasi Sel Punca Mesenkimal atau Mesenchymal Stem Cells (MSCs) dapat mempercepat proses pemulihan luka (Motegi & Ishikawa, 2016; Oh et al., 2018). Populasi eksogen MSCs yang ditambahkan baik tujuan sistemik atau langsung juga dapat menghasilkan beragam sitokin untuk merangsang sel punca endogen untuk meregenerasi area yang rusak (Chen et al., 2016; A Putra et al., 2018). Namun, MSCs memiliki beberapa keterbatasan dalam transplantasi sel yaitu kurangnya tingkat kelangsungan hidup dalam jaringan in vivo dan hanya sebagian kecil sel yang mampu bertahan dalam jaringan kulit yang terluka tersebut (Muhar et al., 2019). Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa mekanisme regenerasi MSCs terutama karena molekul-molekul aktif yang disekresikan MSCs secara parakrin (Gao et al., 2021; Sabry et al., 2019; Zhao et al., 2020). Oleh karena itu, diperlukan teknik baru dalam meningkatkan regenerasi jaringan dengan menggunakan molekul terlarut yang dilepaskan oleh MSCs. Di sisi lain, penelitian saat ini mengatakan bahwa sitokin anti-inflamasi terutama IL-10 (IL-10) adalah salah satu faktor penting yang berperan pada lingkungan mikro luka, utamanya untuk meningkatkan migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel (Ho et al., 2018; King et al., 2014).

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) merupakan populasi sel pleiotropik dan mampu memperbaharui diri serta berpotensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel spesifik khususnya adiposit, kondrosit, dan osteosit (Sargent & Miller, 2016). MSCs memiliki marker spesifik seperti ekspresi CD29, CD73, CD44, CD90, CD105, CD166, yang tinggi dan kurangnya ekspresi CD14, CD34, CD45/CD11b, CD19/CD79a, dan HLA-II (Numakura et al., 2019). Studi saat ini melaporkan bahwa kondisi hipoksia pada MSCs mampu meningkatkan kemampuan MSCs secara fungsional dalam pembaruan diri, proliferasi, dan modulasi gen kelangsungan hidupnya. (Consistently, n.d.) Hipoksia-MSCs (H-MSCs) dapat meniru lingkungan fisiologis dalam jaringan tubuh yang menjadi salah satu kekurangan MSCs dalam transplantasi in vivo (Madrigal et al., 2014). Hal ini konsisten salah satu masalah terapeutik pemberian MSCs adalah kurangnya kemampuan engraftment dan kelangsungan hidup sel selama transplantasi dalam kondisi hipoksia. Fakta ini menegaskan bahwa kemampuan MSCs untuk hidup dalam kondisi hipoksia untuk mencegah pembentukan bekas luka sangat penting dieksplorasi. H-MSCs yang lebih kuat mampu mengontrol inflamasi dan meningkatkan penyembuhan luka daripada N-MSCs melalui mekanisme parakrin yang terutama molekul IL-10.

Penelitian-penelitian terkini juga menegaskan bahwa MSC terdiri dari banyak molekul terutama IL-10 yang dapat memicu perbaikan jaringan regeneratif melalui pengaturan jalur anti-inflamasi untuk mendorong pemulihan luka eksisi kulit (Ho et al., 2018; Seo & Jung, 2016). Penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa MSCs yang melepas IL-10 dan TGF- β juga dapat mempercepat penutupan luka kulit melalui pengendalian inflamasi dan merangsang aktivasi fibroblas (Sapudom et al., 2017). IL-10 berperan sebagai sitokin utama dari reaksi anti-inflamasi dalam mempercepat pergeseran dari fase anti-inflamasi ke fase proliferasi melalui penghambatan ekspresi sitokin anti-inflamasi. IL-10 juga dikatakan dapat menginduksi polarisasi makrofag dari fenotipe M1 pro-inflamasi menjadi fenotipe M2 anti-inflamasi, yang berkaitan dengan ekspresi TGF- β , factor pertumbuhan pengontrol fibrosis (Oh et al., 2018; Sapudom et al., 2017). Pernyataan-pernyataan tersebut memberikan bukti langsung bahwa IL-10 adalah biomarker potensial dalam penyembuhan luka eksisi jaringan kulit. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk membandingkan antara H-MSC dan N-MSC dalam mengatur ekspresi serial IL-10 pada model hewan dengan eksisi kulit.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain Post-Test Only Control Group yang dilakukan di Laboratorium Stem Cell and Cancer Research (SCCR), Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang dari Februari-Mei 2020. Penelitian ini disetujui oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia dengan nomor No. 388/XII/2020/Komisi Bioetik.

Kultur Isolasi SPM

SPM diisolasi dari tali pusat (Umbilical Cord) yang diperoleh dari tikus Wistar-albino bunting berdasarkan metode seperti yang dijelaskan sebelumnya dengan sedikit modifikasi (Agung Putra,

2019). Tali pusat dipotong kecil-kecil dan dipindahkan ke dalam flask kultur T25 (Corning; Tewksbury; MA; USA) dengan medium DMEM (Gibco™ Invitrogen; NY; USA) yang disuplementasi dengan FBS 10% (Gibco™ Invitrogen; NY; USA) kemudian diinkubasi pada 37°C, CO₂ 5%, dan kelembaban 95%. Media diganti setiap 3 hari dan dipanen setelah populasi sel mencapai 80% di dalam flask (14 hari).

Induksi H-MSCs dan N-MSCs

Untuk menginduksi H-MSCs, MSCs dari passage ke-4 diinkubasi dalam kondisi 5% O₂ dalam hypoxic chamber (STEMCELL Technologies; Biopolis; Singapore) selama 24 jam pada 37°C dan 5% CO₂. Sedangkan kelompok N-MSCs, diinkubasi dalam kondisi CO₂ normal.

Hewan Model Luka Eksisi

Total 36 ekor tikus wistar jantan (200-250 gram) dirawat dengan kondisi suhu 23 ± 2 °C, kelembaban relatif 60%, dengan siklus terang-gelap 12:12 jam. Model hewan luka eksisi dibuat dengan metode biopsi. Tikus dibius terlebih dahulu dengan isoflurane, kemudian dicukur pada bagian punggung dan dilakukan biopsi lingkaran 6 mm. Tikus dibagi menjadi empat kelompok secara acak; Perlakuan P1 (n=9) luka eksisi diobati dengan Normoksia-MSCs (N-MSCs) secara topikal, dan Perlakuan P2 (n=9) luka eksisi diobati dengan Hipoksia-MSCs (H-MSCs) secara topikal, sedangkan kelompok kontrol (n=9) luka eksisi diobati dengan phosphate-buffered saline (PBS) dan kombinasi ekstrak plasenta 10% dan neomisin sulfat 0,5% (Bioplacenton®) dan kelompok Sham (n=9) kelompok yang tidak diberi perlakuan. Intervensi N-MSCs, H-MSCs dan PBS diberikan secara intraperitoneal dua kali sehari pada hari ke-0. Pada hari ke 3, 6 dan 9 dilakukan terminasi untuk memperoleh sampel jaringan kulit.

Analisis Ekspresi IL-10 dengan qRT-PCR

Total RNA dari 50 mg jaringan kulit masing-masing perlakuan diekstraksi diekstraksi dengan Trizol (Invitrogen, Shanghai, China) sesuai dengan protokol yang dianjurkan. Selanjutnya, cDNA disintesis dengan menggunakan kit Enhanced Avian RT First Strand Synthesis (Sigma - Aldrich). Pewarna KAPA-SYBR® FAST qPCR Master Mix (2X) Kit digunakan untuk reverse-transkripsi dalam instrumen Eco Real-Time PCR Illumina®. Ekspresi mRNA dari beta-aktin dan IL-10 diukur menggunakan masing-masing primer (Tabel 1). Kondisi thermocycler adalah sebagai berikut: fase inisiasi pada suhu 95 °C (10 menit), diikuti oleh suhu 95 °C (15 detik), dan 60 °C (1 menit) dalam 45 siklus). Tingkat ekspresi dicatat sebagai ambang siklus atau Cycles threshold (Ct) dan dianalisis menggunakan metode $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak & Schmittgen, 2001).

Tabel 1. Sekuens primer

Gen	Sekuens
IL-10	F: 5'-GCAGGACTTTAAGGGTTACTTGG-3'
	R: 5'- CCTTTGTCTTGGAGCTTATTTAA-3'
β-Aktin	F: 5'-ACAGCTACGAGCTGCCTGAC-3'
	R: 5'-GGATGCCACAGGACTCCA-3'

Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS 20 (SPSS Inc.; Chicago; USA). Hasil analisis deskriptif dinyatakan dalam rerata $\pm$ standar deviasi. Untuk analisis antar kelompok, analisis varians of varians (ANOVA) digunakan untuk menganalisis perbedaan yang signifikan antara kelompok dengan nilai signifikansi $p < 0.05$.

HASIL

Ekspresi relative mRNA IL-10 pada sampel kulit tikus diukur dengan metode qRT-PCR dan nilai CT dihitung dengan metode Livak sampai menghasilkan nilai relative quantification (Rq). Nilai Rq diuji normalitas dengan Saphiro-Wilk, dan analisis varians Kruskal-Wallis digunakan untuk membandingkan kedua kelompok perlakuan. Hasil analisis tersebut menunjukkan ekspresi IL-10 pada kelompok H-MSCs menunjukkan peningkatan pada hari ke 6 dan menurun pada hari ke 9, sedangkan pada kelompok N-MSCs menunjukkan ekspresi IL-10 yang meningkat pada hari ke 6 dan 9. Disisi lain, kelompok Kontrol memiliki ekspresi IL-10 yang tinggi dan kelompok Sham tidak terjadi perubahan ekspresi IL-10 yang signifikan (Gambar.1).

Gambar 1. Grafik deskriptif ekspresi relatif mRNA IL-10 dibandingkan dengan Beta-actin. Data disajikan sebagai mean $\pm$ SD dari 3 sampel. * $p < 0,05$ dengan uji Kruskal-Wallis dibandingkan antar kelompok. Keterangan: N-MSCs (luka eksisi diobati dengan Normoksia-MSCs), H-MSCs (luka eksisi diobati dengan Hipoksia-MSCs), sedangkan kelompok kontrol (n=9) luka eksisi diobati dengan phosphate-buffered saline (PBS) dan kelompok Sham (n=9) kelompok yang tidak diberi perlakuan.

PEMBAHASAN

Aspek penting dalam proses penyembuhan luka eksisi kulit adalah aktivasi dan diferensiasi fibroblas dermal dalam berproliferasi dan bermigrasi ke lokasi luka yang terkait

dengan produksi ECM untuk mempercepat penutupan luka (Mazini et al., 2021). Proses tersebut dikendalikan oleh beberapa sitokin anti inflamasi, utamanya seperti TGF- β dan IL-10 (Sapudom et al., 2017). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa IL-10 dan TGF- β adalah molekul penting dalam mempercepat penyembuhan luka dengan mekanisme aktivasi fibroblas menjadi myofibroblas dan meningkatkan produksi matriks ekstraseluler yang mengarah pada penutupan luka tanpa jaringan parut (Sapudom et al., 2017). Selain itu, beberapa penelitian juga telah menguatkan bahwa di bawah kondisi kultur hipoksia, MSCs mampu meningkatkan sekresi sitokin, termasuk IL-10 (Li et al., 2010; Muhar et al., 2019). Namun, peran H-MSCs untuk mempercepat penyembuhan luka eksisi terutama yang berkaitan dengan regulasi ekspresi serial IL-10 belum diselidiki. Oleh karena itu, mempelajari peran H-MSCs dan N-MSCs untuk mengatur ekspresi IL-10 dalam proses penyembuhan luka eksisi pada waktu yang tepat sangat diperlukan.

Peningkatan kadar IL-10 setelah pemberian H-MSCs pada fase awal penyembuhan hari ke-3 sampai ke-6 kemudian diikuti dengan penurunan kadar IL-10 secara linier pada hari ke-9 yang mencerminkan fase penyembuhan akhir dapat mengindikasikan bahwa HMSCs dapat mempercepat proses penyembuhan dengan mengatur ekspresi IL-10. HMSCs yang melepaskan IL-10 dapat meningkatkan perpindahan fase penyembuhan dari fase inflamasi ke fase proliferasi dibandingkan dengan kelompok N-MSCs maupun Kontrol. Sebuah laporan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa IL-10 memfasilitasi transisi dari inflamasi ke fase proliferasi dengan menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α selama fase inflamasi yang mengarah ke percepatan pergeseran fase penyembuhan luka (Nosenko et al., 2019). Selain itu, IL-10 juga berfungsi sebagai sitokin antifibrotik dalam mengatur aktivitas remodeling matriks ekstraseluler dengan mengontrol aktivasi fibroblas. Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa kadar IL-10 yang tinggi dapat memfasilitasi de-diferensiasi dari myofibroblast kembali menjadi fibroblas

tanpa apoptosis yang mengarah pada penutupan luka tanpa bekas luka (Singampalli et al., 2020). Laporan tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa IL-10 yang disekresikan oleh H-MSCs mampu mempercepat penyembuhan luka regeneratif melalui mekanisme parakrin oleh IL-10. Di sisi lain, ekspresi IL-10 pada kelompok kontrol tinggi karena proses inflamasi belum terkontrol.

Keterbatasan penelitian ini adalah bahwa kami tidak mengukur ekspresi TGF- β sebagai parameter aktivasi fibroblas yang terkait dengan percepatan penutupan luka. Kami juga tidak menganalisis akumulasi kolagen sebagai indikator perbaikan dan regenerasi jaringan yang optimal. Oleh karena itu, memahami peran HMSCs dalam mengendalikan TGF- β yang terkait dengan produksi kolagen pada percepatan penutupan luka eksisi masih harus dieksplorasi lebih lanjut.

KESIMPULAN

Kesimpulannya, Pemberian H-MSCs pada hewan model luka eksisi mampu memperbaiki ekspresi serial IL-10 dibandingkan dengan N-MSCs, yang mengarah pada percepatan proses penyembuhan luka.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen, D., Hao, H., Fu, X., & Han, W. (2016). Insight into reepithelialization: How do mesenchymal stem cells perform? *Stem Cells International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6120173>
- Consistently, A. V. (n.d.). *Hypoxic Preconditioning of Mesenchymal Stromal Cells Induces Metabolic Changes, Enhances Survival, and Promotes Cell Retention In Vivo*.
- Gao, W., He, R., Ren, J., Zhang, W., Wang, K., Zhu, L., & Liang, T. (2021). Exosomal HMGB1 derived from hypoxia-conditioned bone marrow mesenchymal stem cells increases angiogenesis via the JNK/HIF-1 α pathway. *FEBS Open Bio*, 11(5), 1364–1373. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13142>
- Han, C., Cheng, B., & Wu, P. (2020). Clinical guideline on topical growth factors for skin wounds. *Burns & Trauma*, 8. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa035>
- Ho, C. H., Lan, C. W., Liao, C. Y., Hung, S. C., Li, H. Y., & Sung, Y. J. (2018). Mesenchymal stem cells and their conditioned medium can enhance the repair of uterine defects in a rat model. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(3), 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.03.013>

- Isakson, M., De Blacam, C., Whelan, D., McArdle, A., & Clover, A. J. P. (2015). Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. *Stem Cells International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/831095>
- King, A., Balaji, S., Le, L. D., & Crombleholme, T. M. (2014). Regenerative Wound Healing : The Role of Interleukin-10. 3(4), 315–323. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0461>
- Li, Z., Wei, H., Deng, L., Cong, X., & Chen, X. (2010). Expression and secretion of interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α and interleukin-10 by hypoxia- and serum-deprivation-stimulated mesenchymal stem cells. *FEBS Journal*, 277(18), 3688–3698. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07770.x>
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*, 25(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/METH.2001.1262>
- Madrigal, M., Rao, K. S., & Riordan, N. H. (2014). A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0260-8>
- Mazini, L., Rochette, L., Hamdan, Y., & Malka, G. (2021). Skin Immunomodulation during Regeneration: Emerging New Targets. *Journal of Personalized Medicine* 2021, Vol. 11, Page 85, 11(2), 85. <https://doi.org/10.3390/JPM11020085>
- Motegi, S., & Ishikawa, O. (2016). Mesenchymal stem cells: The roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth. *Journal of Dermatological Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.11.005>
- Muhar, A. M., Putra, A., Warli, S. M., & Munir, D. (2019). Hypoxia-mesenchymal stem cells inhibit intra-peritoneal adhesions formation by upregulation of the il-10 expression. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.713>
- Nosenko, M. A., Ambaryan, S. G., & Drutskaya, M. S. (2019). Proinflammatory Cytokines and Skin Wound Healing in Mice. *Molecular Biology*, 53(5), 653–664. <https://doi.org/10.1134/S0026893319050121>
- Numakura, S., Uozaki, H., Kikuchi, Y., Watabe, S., Togashi, A., & Watanabe, M. (2019). Mesenchymal stem cell marker expression in gastric cancer stroma. *Anticancer Research*, 39(1), 387–393. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13124>
- Oh, E. J., Lee, H. W., Kalimuthu, S., Kim, T. J., Kim, H. M., Baek, S. H., Zhu, L., Oh, J. M., Son, S. H., Chung, H. Y., & Ahn, B. C. (2018). In vivo migration of mesenchymal stem cells to burn injury sites and their therapeutic effects in a living mouse model. *Journal of Controlled Release*, 279, 79–88. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2018.04.020>
- Putra, A, Ridwan, F. B., Putridewi, A. I., Kustiyah, A. R., Wirastuti, K., Nac, S., & others. (2018). The role of tnf- α induced mscs on suppressive inflammation by increasing tgf- β and il-10. *Open Access Maced J Med Sci*, 610, 1779.
- Putra, Agung. (2019). Hypoxia-preconditioned MSCs Have Superior Effect in Ameliorating Renal Function on Acute Renal Failure Animal Model. 1–6.
- Sabry, D., Mohamed, A., Monir, M., & Ibrahim, H. A. (2019). The effect of mesenchymal stem cells derived microvesicles on the treatment of experimental CCL4 induced liver fibrosis in rats. *International Journal of Stem Cells*, 12(3), 400–409. <https://doi.org/10.15283/IJSC18143>
- Sapudom, J., Wu, X., Chkolnikov, M., Ansorge, M., Anderegg, U., & Pompe, T. (2017). Fibroblast fate regulation by time dependent TGF- β 1 and IL-10 stimulation in biomimetic 3D matrices. *Biomaterials Science*, 5(9), 1858–1867. <https://doi.org/10.1039/c7bm00286f>
- Sargent, A., & Miller, R. H. (2016). MSC Therapeutics in Chronic Inflammation. *Current Stem Cell*

Reports, 2(2), 168–173. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0044-6>

- Seo, B. F., & Jung, S. N. (2016). The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in prevention or treatment of excessive scars. *Stem Cells International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6937976>
- Singampalli, K. L., Balaji, S., Wang, X., Parikh, U. M., Kaul, A., Gilley, J., Birla, R. K., Bollyky, P. L., & Keswani, S. G. (2020). The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(July), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00636>
- Singh, S., Young, A., & McNaught, C. E. (2017). The physiology of wound healing. *Surgery (United Kingdom)*, 35(9), 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>
- Zhao, G., Liu, F., Liu, Z., Zuo, K., Wang, B., Zhang, Y., Han, X., Lian, A., Wang, Y., Liu, M., Zou, F., Li, P., Liu, X., Jin, M., & Liu, J. Y. (2020). MSC-derived exosomes attenuate cell death through suppressing AIF nucleus translocation and enhance cutaneous wound healing. *Stem Cell Research and Therapy*, 11(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01616-8>