

Peran Sel Punca Mesenkimal dalam Penyembuhan Luka pada Ulkus Kaki Diabetik

Ihsan Anas¹, Evi Kurniawaty², Anisa Nuraisa Jausal³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Jumlah penderita diabetes terus meningkat seiring waktu, begitu juga dengan jumlah penderita komplikasi diabetes. Salah satu komplikasi dari diabetes yang masih menjadi masalah adalah ulkus kaki diabetik (UKD). Ulkus kaki diabetik (UKD) adalah luka yang meluas dari kulit hingga lapisan subkutan (*full-thickness wound*) yang terletak dibawah pergelangan kaki pada pasien diabetes dan berhubungan dengan neuropati diabetik dan penyakit arteri perifer. Kerusakan jaringan akibat luka ulkus kaki diabetik akan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi yang bisa menghambat proses perbaikan jaringan. Selain itu kondisi hiperglikemia kronik dapat menyebabkan disfungsi endotel yang akan mengganggu aliran darah pada daerah luka sehingga akan menambah sulit penyembuhan luka. Sel punca memiliki kemampuan untuk mempercepat perbaikan jaringan dan penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme. Sel punca mampu memodulasi inflamasi dengan menurunkan jumlah sel radang dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α . Sel punca dapat mensekresikan faktor proangiogenik seperti VEGF dan HGF yang akan mempercepat angiogenesis. Selain itu, sel punca dapat mempercepat *remodeling* matriks ekstraseluler dan reepitelisasi. Kemampuan ini telah dibuktikan oleh banyak penelitian terhadap hewan uji yang menunjukkan adanya peningkatan perbaikan luka, termasuk pada luka ulkus kaki diabetik. Hal ini dapat menjadi salah satu metode terapi baru dalam penyembuhan luka pada ulkus kaki diabetik.

Kata kunci : ulkus kaki diabetik, penyembuhan luka, sel punca, mesenkimal

The Role of Mesenchymal Stem Cell in Wound Healing on Diabetic Foot Ulcer

Abstract

The number of diabetics continues to increase over time, likewise the number of diabetics with complications. One of the complications of diabetes that is still a problem is diabetic foot ulcers (DFU). Diabetic foot ulcer (DFU) is a wound that extends from the skin to the subcutaneous layer (*full thickness wound*) located below the ankle in diabetic patients associated with diabetic neuropathy and peripheral arterial disease. Tissue damage due to diabetic foot ulcer will increase the production of inflammatory cytokines that can inhibit the process of tissue repair. In addition, chronic hyperglycemia conditions can cause endothelial dysfunction which would interfere the blood flow in the area of the wound so that it will complicate wound healing. Stem cells have the ability to accelerate tissue repair and wound healing through various mechanisms. Stem cells are able to modulate inflammation by reducing the number of inflammatory cells and pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and TNF- α . Stem cells can secrete proangiogenic factors such as VEGF and HGF which will accelerate angiogenesis. In addition, stem cells can accelerate extracellular matrix remodeling and reepithelialization. This ability has been proven by many animal studies that show improvements in wound repair, including diabetic foot ulcer wounds. This could be one of the new therapeutic approaches in wound healing in diabetic foot ulcers.

Keywords: diabetic foot ulcer, wound healing, stem cell, mesenchymal

Korespondensi : Ihsan Anas, Alamat Jl. Abdul Muis 8 No. 9A, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandarlampung, HP 089670146627, email ihsananas0@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) atau yang lebih sederhana disebut diabetes adalah kondisi kronis dimana kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia) oleh karena tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau menggunakan insulin dengan efektif.¹ Perubahan gaya hidup yang kurang sehat dan urbanisasi nampaknya merupakan penyebab penting timbulnya masalah ini. *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penderita diabetes

melitus yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global.²

Diabetes melitus dijuluki sebagai "*mother of disease*" sebab apabila diabetes melitus tidak ditangani dengan adekuat dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Salah satu komplikasi yang sering menjadi masalah adalah ulkus kaki diabetik yang meningkatkan risiko amputasi 10 sampai 20 kali dibanding orang tanpa diabetes.^{3,4}

Ulkus kaki diabetik (UKD) adalah luka yang meluas dari kulit hingga lapisan subkutan (*full-thickness wound*) yang terletak dibawah pergelangan kaki pada pasien diabetes dan berhubungan dengan neuropati diabetik dan penyakit arteri perifer. Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017 prevalensi global UKD adalah 6,4%.⁴ Beberapa studi di Indonesia menunjukkan prevalensi UKD sebesar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 32%.⁵ UKD merupakan komplikasi serius yang membutuhkan biaya pengobatan cukup tinggi. Pada tahun 2007, diperkirakan sepertiga biaya pengobatan diabetes berkaitan dengan UKD. Penderita diabetes dengan UKD mengeluarkan biaya 5,4 kali lebih banyak daripada penderita diabetes tanpa UKD.⁴ Di Indonesia penderita UKD memerlukan biaya yang tinggi sebesar 1,3 juta sampai 1,6 juta rupiah perbulan.⁶

Penanganan UKD di pelayanan kesehatan pada saat ini berupa debridemen, manajemen infeksi, revaskularisasi, dan pengendalian tekanan.⁷ Penelitian menunjukkan bahwa proses koagulasi, inflamasi, migrasi sel dan proliferasi sel merupakan proses penting yang diperlukan untuk penyembuhan luka.⁸ Pengembangan terapi untuk mengobati penyakit telah dilakukan selama bertahun-tahun, salah satunya adalah pengobatan menggunakan sel punca (*stem cell*). Salah satu jenis sel punca yang digunakan untuk terapi adalah sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cell*) yang dapat ditemukan di beberapa organ dan jaringan seperti jaringan lemak, sumsum tulang, pembuluh darah, kulit, gigi, hati, ovarium, dan testis. Sel punca dapat mempercepat penyembuhan luka dan perbaikan jaringan, sebab sel punca dapat mensekresikan sitokin yang berguna dalam rekrutmen sel, imunomodulasi, *remodeling* matriks ekstraseluler, dan angiogenesis. Sel punca memiliki kemampuan tinggi untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel yang berbeda seperti miofibroblas, keratinosit, perisit, dan sel endotel yang berperan dalam penyembuhan luka.^{9,10,11}

Isi

Ulkus kaki diabetik (UKD) merupakan salah satu komplikasi kronik diabetes melitus

(DM) yang paling ditakuti. Sering kali UKD berakhir dengan kecacatan dan kematian. Di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, UKD masih merupakan masalah besar. Pada tahun 2003, angka kematian dan angka amputasi masih tinggi, masing-masing sebesar 16% dan 25%. Nasib penyandang DM pasca amputasi pun masih buruk. Sebanyak 14,3% akan meninggal dalam kurun waktu satu tahun pasca amputasi, dan sebanyak 37% akan meninggal dalam kurun waktu tiga tahun pasca amputasi.¹²

Ulkus kaki diabetik merupakan penyakit yang timbul akibat beberapa faktor. Lebih dari 60% insiden UKD disebabkan oleh neuropati. Kondisi hiperglikemia meningkatkan produksi dari beberapa enzim, seperti *aldose reductase* dan *sorbitol dehydrogenase*. Enzim ini mengubah glukosa menjadi sorbitol dan fruktosa. Ketika produk gula ini terakumulasi, sintesis *myoinositol* pada sel saraf menurun sehingga konduksi saraf terganggu. Neuropati, baik neuropati sensorik, motorik ataupun autonomik akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan otot, yang kemudian menyebabkan perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki dan selanjutnya akan mempermudah terjadinya ulkus.¹³

Hiperglikemia menyebabkan disfungsi sel endotel dan abnormalitas sel otot polos pada arteri perifer. Disfungsi endotel yang terjadi meliputi perubahan pada proliferasi sel endotel, penebalan membran basalis, penurunan sintesis nitrit oksida, meningkatkan viskositas darah, dan penurunan aliran darah. Penurunan nitrit oksida yang berperan sebagai vasodilator dapat menyebabkan aterosklerosis dan vasokonstriksi yang berujung pada iskemia.¹⁴

Penderita diabetes melitus memiliki sistem imun yang lebih lemah daripada orang sehat. Kondisi hiperglikemia menyebabkan gangguan pada fungsi kemotaksis, adhesi, dan fagositosis sel polimorfonuklear (PMN). Keadaan ini menyebabkan tubuh penderita diabetes melitus akan kesulitan untuk menanggulangi infeksi, terlebih lagi darah dengan kadar gula yang tinggi merupakan medium yang baik untuk pertumbuhan

bakteri. Sehingga luka yang timbul akan lebih sulit untuk sembuh.¹⁵

Hilangnya sensasi pada kaki akan menyebabkan tekanan yang berulang, injuri dan fraktur, dan kelainan struktur kaki. Tekanan yang terus menerus dapat berujung pada kerusakan jaringan lunak. Tidak terasanya panas dan dingin, tekanan sepatu yang salah, kerusakan akibat benda tumpul atau tajam dapat menyebabkan pengelepuhan dan ulserasi.¹⁶

International Working Group on Diabetic Foot mengeluarkan klasifikasi kaki diabetes, yaitu klasifikasi PEDIS. Adanya klasifikasi kaki diabetes yang dapat diterima semua pihak akan mempermudah para peneliti dalam membandingkan hasil dari berbagai penelitian. Klasifikasi PEDIS dapat menentukan kelainan apa yang lebih dominan, vaskuler, infeksi, atau neuropatik, sehingga arah pengelolaan akan tertuju dengan lebih baik.¹⁷

Tabel 1. Klasifikasi PEDIS¹⁷

Gangguan Perfusi	1	=	Tidak ada
	2	=	Penyakit arteri perifer tetapi tidak parah
	3	=	Iskemi parah pada kaki
Ukuran (<i>Extend</i>) dalam mm dan Dalamnya (<i>Depth</i>)	1	=	Permukaan kaki, hanya sampai dermis
	2	=	Luka pada kaki sampai bawah dermis meliputi fascia, otot atau tendon
	3	=	Sudah mencapai tulang dan sendi
Infeksi	1	=	Tidak ada gejala
	2	=	Hanya infeksi pada kulit dan jaringan subkutan
	3	=	Eritema > 2 cm atau infeksi meliputi subkutan tetapi tidak ada tanda inflamasi
	4	=	Infeksi dengan manifestasi demam, leukositosis, hipotensi dan azotemia
Hilang Sensasi	1	=	Tidak ada
	2	=	Ada

Penegakkan diagnosis dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan neuropati sensorik dapat dilakukan dengan menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10g, serta ditambah dengan salah satu pemeriksaan: 1) garpu tala frekuensi 128 Hz; 2) tes refleks tumit dengan palu refleks; 3) tes *pinprick* dengan jarum; atau 5) tes ambang batas persepsi getaran biotensiometer.²

Penanganan ulkus kaki diabetik harus dilakukan sesegera mungkin. Prinsip tatalaksana yang diberlakukan mencakup pengendalian faktor metabolik, infeksi, maupun vaskular, luka, tekanan dan edukasi. Kendali metabolik meliputi pengendalian kadar glukosa darah, lipid, albumin, hemoglobin, dan sebagainya. Kendali vaskular meliputi perbaikan asupan vaskular (dengan operasi atau angioplasti), biasanya dibutuhkan pada keadaan ulkus iskemik. Kendali infeksi, jika terlihat tanda klinis infeksi maka diberikan terapi antibiotik. Pengendalian luka dilakukan dengan pembuangan jaringan terinfeksi dan

nekrosis secara teratur dengan konsep TIME (*Tissue debridement, Inflammation and infection control, Moisture balance, Epithelial edge advancement*). Pengendalian tekanan dilakukan dengan mengurangi tekanan pada kaki karena dapat menyebabkan ulkus. Edukasi perlu dilakukan untuk memberikan informasi mengenai perawatan kaki secara mandiri.²

Sel punca memiliki potensi tinggi untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel yang berbeda. Di banyak jaringan sel punca berfungsi sebagai sistem perbaikan jaringan internal oleh karena kemampuan tersebut. Sel punca dibedakan menjadi dua tipe, yaitu sel punca embrionik yang berasal dari blastokista sehingga penggunaannya menimbulkan kontroversi karena dianggap dapat menggagalkan kehidupan individu. Sel punca non-embrionik atau *adult stem cell* adalah sel yang belum berdiferensiasi yang ditemukan diantara sel-sel yang telah berdiferensiasi pada jaringan atau organ. Pada individu hidup sel punca

non-embrikonik memegang peran untuk mempertahankan dan memperbaiki jaringan di mana mereka ditemukan.⁹

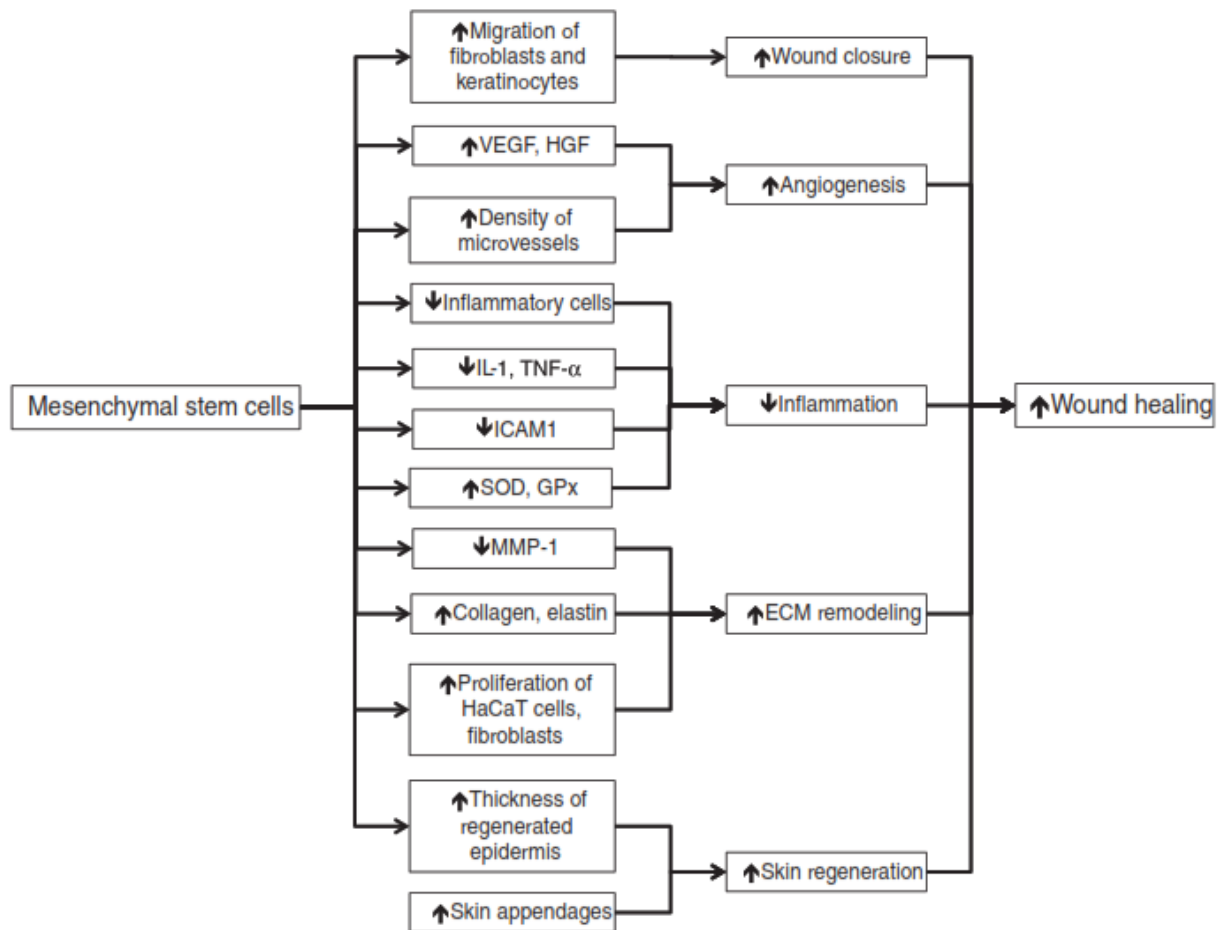
Sel punca non-embrikonik dapat ditemukan di beberapa organ dan jaringan diantaranya adalah jaringan lemak, otak, sumsum tulang, pembuluh darah, otot rangka, kulit, gigi, jantung, usus, hati, ovarium dan testis. Pada sumsum tulang dapat ditemukan dua macam sel punca, yaitu *hematopoietic stem cells* dan *bone marrow stromal stem cell* atau sel punca mesenkimal.⁹ Prosedur pengambilan sel punca mesenkimal pada tulang dilakukan secara invasif dan menyakitkan. Sebagai alternatif, sel punca mesenkimal dapat diambil dari *Wharton's Jelly* pada tali pusat manusia (*umbilical cord matrix cells* atau *UCMSCs*) karena prosedur pengambilannya yang cenderung lebih mudah.¹⁸

Sel punca mesenkimal merupakan sumber penting untuk perbaikan dan penyembuhan jaringan. Sel punca mesenkimal memiliki efek imunomodulator juga dapat mensekresikan Angiopoietin-1 untuk mengembalikan permeabilitas epitel, *matrix metalloproteinase 3* (MMP3) dan *matrix metalloproteinase 9* (MMP9) untuk memediasi neovaskularisasi, serta *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) untuk percepatan reepitelisasi dengan meningkatkan proliferasi endotel.¹⁹

Sel punca mesenkimal meningkatkan penyembuhan luka dengan cara mempercepat penutupan luka, meningkatkan angiogenesis, memodulasi peradangan, dan meregulasi *remodeling* matriks ekstraseluler.^{20,21} Beberapa penelitian menunjukkan sel punca dapat mempercepat penutupan luka dengan cara meningkatkan migrasi fibroblas dan keratinosit.²² Sel punca mesenkimal dapat mensekresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *hepatocyte growth factor* (HGF) yang merupakan sitokin pro-angiogenik yang akan mempercepat proses vaskulogenesis.²³ Kemampuan sel punca mesenkimal dalam memodulasi proses

peradangan sangat berperan pada proses penyembuhan luka. Sel punca mesenkimal mampu menurunkan jumlah sel radang dan sitokin pro-inflamasi (IL-1, TNF- α , dan sebagainya) dengan signifikan, sehingga proses peradangan dapat ditekan dan mempercepat perbaikan jaringan.²² Pemberian sel punca mesenkimal dapat meningkatkan *remodeling* matriks ekstraseluler melalui peningkatan produksi kolagen, serat elastis, fibroblas, dan menurunkan produksi MMP-1. Regenerasi kulit juga mengalami peningkatan, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian sel punca mesenkimal akan mempertebal lapisan kulit yang mengalami regenerasi serta melengkapi struktur adneksa kulit (folikel rambut, kelenjar keringat, dan sebagainya).²⁴

Penelitian yang dilakukan P. Kong (2013) melaporkan bahwa pemberian sel punca mesenkimal pada tikus Goto-Kakizaki diabetik berpartisipasi dalam proses angiogenesis melalui sekresi molekul pro-angiogenik, seperti VEGF, bFGF, IGF-1, *transforming growth factor- β* (TGF- β), dan *hepatocyte growth factor* (HGF).²⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian Kuo (2016) yang melakukan penelitian dengan hewan uji tikus diabetik dengan *dorsal full-thickness skin wound*, kemudian diberikan injeksi subkutan sel punca mesenkimal dibagian pinggir luka. Hasil analisis menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal merangsang neoangiogenesis dan meningkatkan regenerasi jaringan melalui mekanisme parakrin dan autokrin. Sel punca mesenkimal melakukan migrasi ke batas luka dan meningkatkan angiogenesis melalui aktivasi aktivitas endotel dengan meningkatkan kadar VEGF dan faktor von Willebrand (vWF). Pada saat yang bersamaan, antigen yang berperan dalam proliferasi sel, Ki-67, meningkat sehingga merangsang sel untuk berproliferasi. Reaksi peradangan juga ditekan melalui ekspresi EGF, VEGF, dan *prolyl 4-hydroxylase* (rPH).²⁷ Sel punca mesenkimal mempercepat reepitelisasi melalui ekspresi *keratinocyte-specific protein* dan *cytokeratin* pada luka.²⁸



Gambar 1. Mekanisme sel punca mesenkimal dalam meningkatkan penyembuhan luka²⁵

Ringkasan

Ulkus kaki diabetik (UKD) merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus yang sering ditemui di masyarakat. Kondisi hiperglikemia menimbulkan berbagai masalah yang menjadi faktor yang berperan dalam pembentukan UKD diantaranya adalah neuropati diabetik, penyakit arteri perifer, infeksi, dan trauma. Adanya kerusakan jaringan akan meningkatkan diproduksinya sitokin pro-inflamasi yang dapat menghambat proses perbaikan jaringan. Selain itu, kondisi hiperglikemia kronik menimbulkan disfungsi endotel yang berujung pada terganggunya aliran darah ke jaringan sehingga akan mempersulit penyembuhan luka. Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan untuk memodulasi inflamasi, menginduksi angiogenesis, remodeling matriks ekstraseluler, dan regenerasi sel yang tinggi yang akan mempercepat penutupan luka dan perbaikan jaringan.

Simpulan

Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak melalui berbagai mekanisme. Kemampuan ini telah dibuktikan oleh banyak penelitian terhadap hewan uji yang menunjukkan adanya peningkatan perbaikan luka, termasuk pada luka ulkus kaki diabetik. Hal ini dapat menjadi salah satu metode terapi baru dalam penyembuhan luka pada ulkus kaki diabetik.

Daftar Pustaka

1. DeFronzo RA, Dkk. International textbook of diabetes mellitus, 2 Volume Set. Edisi ke-4. New York: Wiley-Blackwell; 2015.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2015.
3. Departemen Kesehatan RI. Pedoman pengendalian diabetes melitus dan

- penyakit metabolik. Jakarta: Direktorat Pengendalian PTM; 2008.
4. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. Edisi ke-8 [internet]. 2017 [disitasi tanggal 30 Agustus 2019]. Tersedia dari: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
5. Flahr D. The effect of nonweightbearing exercise and protocol adherence on diabetic foot ulcer healing a pilot study. *Journal Wound management*. 2010; 56(10):40-50.
6. Suyono S. Diabetes Melitus Di Indonesia. Dalam Aru W Sudoyono et al., editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Edisi ke IV. Jakarta: Interna Publishing; 2006.
7. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther* [internet]. 2012 [disitasi 30 Agustus 2019]; 3(4). Tersedia dari: [10.1007/s13300-012-0004-9](https://doi.org/10.1007/s13300-012-0004-9).
8. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther*. 2014; 31:817–836.
9. National Institute of Health. Stem cell: what's in a name?. *Nature Reports Stem Cells* [internet]. 2015 [disitasi pada 30 Agustus 2019]; 19: 1–26. Tersedia dari: <https://stemcells.nih.gov/info/basics/1.htm>
10. Isakson M, de Blacam C, Whelan D, McArdle A, Clover AJP. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: current evidence and future potential. *Stem Cells Int*. 2015; 2015:831095.
11. Berger, AC, Dkk. *Stem cell therapies: opportunities for ensuring the quality and safety of clinical offerings*. Washington D.C.: The National Academies Press; 2014.
12. Waspadji, Sarwono. Diabetes Melitus Di Indonesia. Dalam Aru W Sudoyono et al., editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Edisi ke IV. Jakarta: Interna Publishing; 2006.
13. Syafril S. Pathophysiology diabetic foot ulcer. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. Vol 125; 2018.
14. Singh S., Pai R. P. dan Yuhhui C. Diabetic foot ulcer-diagnosis and management *Clin. Res. Foot Ankle*. 2013; 1(3) 1-9.
15. Clayton W dan Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients *Clin. Diabete*. 2009; 27(2) 52-8.
16. Frykberg RG. Diabetic foot ulcer : pathogenesis and management. *Am Fam Physician*. 2002; 1655-62.
17. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot; Noordwijkerhou. Netherland; 2003
18. Puranik, SB., Nagesh, A. dan Guttedar, RS. Isolation of mesenchymal-like cells from Wharton's jelly of umbilical cord. *International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*. 2012; 2(3): 218.
19. Kurniawaty, E. *Terapi gen: miracle of placenta*. Bandarlampung: CV. Anugrah Utama Raharja; 2017.
20. Lee SH, Jin SY, Song JS, Seo KK, Cho KH. Paracrine effects of adipose derived stem cells on keratinocytes and dermal fibroblasts. *Ann Dermatol*. 2012; 24:136–43.
21. Schlosser S, Dennler C, Schweizer R, Eberli D, Stein JV, Enzmann V, et al. Paracrine effects of mesenchymal stem cells enhance vascular regeneration in ischemic murine skin. *Microvasc Res*. 2012; 83:267–75.
22. Smith AN, Dkk. Mesenchymal stem cells induce dermal fibroblast responses to injury. *Exp Cell Res*. 2010; 316:48–54.
23. Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally administered adipose derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. *Cell Transpl*. 2011; 20:205–16.
24. Luo G, Dkk. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. *Wound Rep Regen*. 2010; 18:506–13.
25. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic

- efficacy. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7(1):1-8.
26. P. Kong, X. Xie, F. Li, Y. Liu, and Y. Lu. Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2013; 438(2):410–419.
27. Y.-R. Kuo, C.-T. Wang, J.-T. Cheng, G.-S. Kao, Y.-C. Chiang, and C.-J. Wang. Adipose-derived stem cells accelerate diabetic wound healing through the induction of autocrine and paracrine effects. *Cell Transplantation.* 2016; 25(1):71–81.
28. S.-W. Kim, H.-Z. Zhang, L. Guo, J.-M. Kim, and M. H. Kim. Amniotic mesenchymal stem cells enhance wound healing in diabetic NOD/SCID mice through high angiogenic and engraftment capabilities. *PLoS ONE.* 2012; 7(7):e41105