

ISSN 1978-2071 (Print); ISSN 2580-5967 (Online)

JURNAL ILMIAH KEDOKTERAN

Vol. 5, No. 2, September 2016

Wijaya Kusuma

Diterbitkan oleh:
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya, 60225

Jurnal Ilmiah Kedokteran

Wijaya Kusuma

Vol. 5, No. 2, September 2016

Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (JIKW) merupakan jurnal terbitan Berkala dua kali dalam setahun yang memuat berbagai artikel/naskah berupa hasil penelitian, tinjauan pustaka, laporan kasus, dan komunikasi singkat dalam bidang kedokteran yang difokuskan pada Ilmu Biomedik, penyakit degeneratif, infeksi, kelainan bawaan serta kesehatan masyarakat

Penanggungjawab : Prof. H. Soedarto, dr., DTM&H., Ph.D, Sp.Par.K.

Ketua Redaksi : Dr. Budhi Setiawan, dr., M.Kes.

Anggota Redaksi : 1. Ayu Cahyani N., dr., M.KKK.
2. Putu Oky Ari Tania, S.Si., M.Si.
3. Dr. Masfufatun, S.Si., M.Si
4. Noer Kumala Indahsari, S.Si, M.Si

Redaksi Pelaksana : Rachel Nova Durita, S.Kom.

Mitra Bestari : 1. Prof. Dr. Prihatini, dr. Sp.PK (K) (Patologi Klinik/FK UWKS)
2. Prof. Sri Harmadji, dr. SP., THT-KL (THT/FK UWKS)
3. Prof. Soebandiri, dr., Sp.PD, KHOM (Ilmu Penyakit Dalam/FKUWKS)
4. Dr. P. W. M. Olly Indrajani, dr., Sp.PD (Ilmu Penyakit Dalam/FKUWKS)
5. Dr. Dra. Dorta Simamora, M.Si. (Biomedik/FK UWKS)
6. Pratika Yuhyi Hernanda, dr., M.Sc., Ph.D (Biomedik/FK UWKS)
7. Prof. Dr. Ketut Suwiyoga, dr., Sp.OG(K) (Kebidanan & Ginekologi/FK Udayana)

Alamat Redaksi : Fakultas Kedokteran UWKS
Gedung C, Lantai 2 (R. 216)
Jl. Dukuh Kupang XXV Surabaya, 60225
Telp (Fax) 031 5686531
Email: jurnalkedokteranuwks@gmail.com
Website: <http://journal.uwks.ac.id/index.php>

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah bahwa Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (JIKW) Vol 5, No. 2, Edisi September 2016 dapat terbit. Terbitan kali ini memuat artikel yang membahas aspek Ilmu Biomolekuler, Biomedik, Ilmu Kesehatan Masyarakat, Patologi Klinik, dan Ilmu Penyakit Dalam dari hasil penelitian, maupun tinjauan pustaka.

Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (JIKW) menerima artikel ilmiah dari hasil penelitian, laporan atau studi kasus, kajian atau tinjauan pustaka, maupun penyegar ilmu kedokteran, yang berorientasi pada kemutakhiran ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran, agar dapat menjadi sumber informasi ilmiah yang mampu memberikan kontribusi dalam mengatasi permasalahan kedokteran yang semakin kompleks.

Redaksi mengundang berbagai ilmuwan dari berbagai lembaga pendidikan tinggi maupun penelitian untuk memberikan sumbangan ilmiahnya, baik berupa hasil penelitian maupun kajian ilmiah mengenai berbagai topik Kesehatan dan Ilmu Kedokteran.

Redaksi sangat mengharapkan masukan-masukan dari para pembaca, profesional bidang kedokteran, atau yang terkait dengan penerbitan, demi makin meningkatnya kualitas jurnal sebagaimana harapan kita bersama.

Redaksi berharap semoga artikel-artikel ilmiah yang termuat dalam Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (JIKW) bermanfaat bagi para akademisi, peneliti dan profesional yang berkecimpung dalam dunia Kedokteran.

Redaksi

Jurnal Ilmiah Kedokteran

Wijaya Kusuma

Vol. 5, No. 2, September 2016

DAFTAR ISI

	Halaman
Korelasi antara <i>Immature Granulocytes</i> dan Delta He sebagai Penanda Inflamasi pada Penderita dengan Lekositosis Novina Aryanti, Juli Soemarsono	1
Induksi Interleukin-6 Memicu Apoptosis Melalui Jalur Il-17 dan Stat3 yang Ditekan dengan Pengobatan Phycocyanin Elizabeth Haryanti, Harry K Gondo	6
Studi Antibodi Poliklonal Anti-TBC dan Potensinya sebagai Rapid Test Kit Pendeteksi TBC Muzaijadah Retno Arimbi	11
Kondiloma Akuminata Diana Tri Ratnasari	18
Peranan Stres Oksidatif pada Proses Penyembuhan Luka Handy Arief, M. Aris Widodo	22
Pola Pertumbuhan <i>Pseudomonas</i> sp. dengan Menggunakan Variasi Konsentrasi D-glukosa dalam Media Pertumbuhan terhadap Waktu Inkubasi Agusniar Furkani Listyawati	29
Kelainan pada Sintesis Hemoglobin: Thalassemia dan Epidemiologi Thalassemia Retno Dwi Wulandari	33

UCAPAN TERIMA KASIH KEPADA MITRA BESTARI

Redaksi Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (JIKW) mengucapkan terimakasih setulus-tulusnya kepada Mitra Bestari yang telah menelaah/*review* artikel-artikel yang telah diterbitkan dalam Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma Vol. 5, No. 2, September 2016. Mitra Bestari berikut antara lain:

1. Prof. Dr. Prihatini, dr. Sp.PK (K) (Patologi Klinik/FK UWKS)
2. Prof. Sri Harmadji, dr. SP., THT-KL (THT/FK UWKS)
3. Prof. Soebandiri, dr., Sp.PD, KHOM (Ilmu Penyakit Dalam/FKUWKS)
4. Dr. P. W. M. Olly Indrajani, dr., Sp.PD (Ilmu Penyakit Dalam/FKUWKS)
5. Dr. Dra. Dorta Simamora, M.Si. (Biomedik/FK UWKS)
6. Pratika Yuhyi Hernanda, dr., M.Sc., Ph.D (Biomedik/FK UWKS)
7. Prof. Dr. Ketut Suwiyoga, dr., Sp.OG(K) (Kebidanan & Ginekologi/FK Udayana)

Judul Bahasa Indonesia Template Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (maksimal 15 kata, Calibri font 14pt, Bold, spasi 1)

Author 1^{1*}, Author 2², Author 3³ (Nama Author calibri 12pt Spasi 1, Bold)

Nama Instansi Author 1¹

Nama Instansi Author 2²

Alamat lengkap instansi

* e-mail: email penulis korespondensi

Abstrak (Calibri, Bold, 12pt)

Abstrak merupakan ringkasan artikel, mengandung latar belakang, tujuan, metode, hasil dan simpulan. Abstrak ditulis dengan huruf calibri 10pt, terdiri atas 200-250 kata dan dituangkan dalam satu paragraf tanpa pustaka acuan (spasi 1)

Kata Kunci: abstrak, pedahuluan, 3-4 kata.

Title Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (maximum 15 words, Calibri font 14pt, single space, Bold)

Abstract (Calibri, italic, bold, 12pt)

Put your abstract here. Use single spacing and don't exceed 250 words. The abstract is a summary of articles with letters 10pt Calibri (italic)

Keywords: Calibri, background, 3-5 keywords separated by semi colon

PENDAHULUAN (Calibri 12pt, Bold, Kapital)

Isi pendahuluan diketik dengan Font Calibri 10 pt, spasi 1. Paragraf baru dimulai 10 mm dari batas kiri, sedangkan antar paragraf tidak diberi spasi antara. Semua bilangan ditulis dengan angka arab, kecuali pada awal kalimat. Kata-kata atau istilah asing digunakan huruf miring (*Italic*). Sebaiknya hindari penggunaan istilah asing untuk artikel berbahasa Indonesia. Pendahuluan berisi latar belakang mengenai tentang pentingnya penelitian ini dilakukan dan bagaimana kontribusi penelitian ini terhadap ilmu pengetahuan. Pendahuluan juga memuat tinjauan pustaka dan hasil penelitian dari penelitian sejenis, atau penelitian sebelumnya. Penyitiran pada referensi menggunakan gaya selingkung van couver (angka), dengan penulisan: (1).

Penulisan sub judul dibagian pendahuluan ditulis menggunakan huruf besar di setiap awal kata kecuali pada kata sambung, dengan huruf tebal (*bold*) dan disusun rata kiri tanpa garis bawah. Sub-sub judul ditulis dengan huruf cetak miring (*italic*) disusun rata kiri tanpa garis bawah

BAHAN DAN METODE (Calibri 12pt, Bold, Kapital)

Bahan dan metode (artikel hasil penelitian) berisi desain penelitian dan metode penelitian yang ditulis secara ringkas dan jelas beserta referensinya. Apabila metode (termasuk analisis statistik) yang digunakan masih baru atau belum umum digunakan, maka harus ditulis lengkap beserta rujukannya. Ditulis menggunakan huruf calibri 10pt, dengan spasi 1.

Penulisan sub bab pada Bahan dan Metode ini ditulis dengan menggunakan huruf besar di setiap awal kata kecuali pada kata sambung, dengan huruf tebal (*bold*) dan disusun rata kiri tanpa garis bawah. Sub-sub judul ditulis dengan huruf cetak miring (*italic*) disusun rata kiri tanpa garis bawah

HASIL (Calibri 12pt, Bold, Kapital)

Hasil berisi data-data mengenai hasil penelitian, tinjauan pustaka dan laporan kasus.

Data-data dapat disajikan dalam bentuk gambar atau tabel yang disertai keterangan singkat serta deskripsi terkait data-data tersebut.

Tabel dan Gambar diletakkan di dalam kelompok teks sesudah tabel atau gambar tersebut dirujuk. Judul tabel dan gambar ditulis dengan huruf Calibri 10 pt dan cetak tebal, hanya huruf pertama di kata pertama ditulis huruf capital, tidak diakhiri tanda baca titik (.). Isi gambar dan tabel ditulis dengan huruf calibri 9 pt.

Tabel 1. Peningkatan kadar estrogen pada status wanita setelah terapi hari ke-

Hari ke-	Status	Hasil
1	PM	5 (20%)
7	M	12 (48%)
14	PSM	4 (16%)

Keterangan: PM: Premopause; M: Menopause; PSM: Pascamenopause

Setiap gambar harus diberi judul gambar (*Figure Caption*) di sebelah bawah gambar tersebut dan bernomor urut angka Arab diikuti dengan judul gambar. Setiap tabel harus diberi judul tabel (*Table Caption*) dan bernomor urut angka Arab di sebelah atas tabel tersebut diikuti dengan judul tabel.

Gambar-gambar harus dijamin dapat tercetak dengan jelas (ukuran font, resolusi dan ukuran garis harus yakin tercetak jelas). Gambar

dan tabel dan diagram/skema sebaiknya diletakkan sesuai kolom diantara kelompok teks atau jika terlalu besar diletakkan di bagian tengah halaman. Tabel tidak boleh mengandung garis-garis vertikal, sedangkan garis-garis horisontal diperbolehkan tetapi hanya yang penting-penting saja.



Gambar 1. Judul tabel diketik Calibri 10pt Spasi 1, huruf kapital di awal kalimat

PEMBAHASAN (Calibri 12pt, Bold, Kapital)

Pembahasan tentang hasil dan penemuan baru, baik yang sesuai, memperkuat maupun yang menyangkal penemuan, teori, dan pendapat sebelumnya. Bagian ini berupa uraian pembahasan sesuai dengan tujuan penelitian. pembahasan juga ditulis dalam bentuk paragraf, tidak dalam bentuk pembagian per subbab/poin (1). Pembahasan dengan mengaitkan dengan teori dan temuan atau hasil yang diperkuat dengan pustaka terkait (jurnal). Ditulis menggunakan huruf calibri 10pt, dengan 1 spasi.

(pengulangan) Pembahasan tentang hasil dan penemuan baru, baik yang sesuai, memperkuat maupun yang menyangkal penemuan, teori, dan pendapat sebelumnya. Bagian ini berupa uraian pembahasan sesuai dengan tujuan penelitian (2). pembahasan juga ditulis dalam bentuk paragraf, tidak dalam bentuk pembagian per subbab/poin. Pembahasan dengan mengaitkan dengan teori dan temuan atau hasil yang diperkuat dengan pustaka terkait (jurnal). Ditulis menggunakan huruf calibri 10pt, dengan 1 spasi.

KESIMPULAN (Calibri 12pt, Bold, Kapital)

Kesimpulan berisi jawaban atas tujuan yang ringkas dan padat serta tidak berbelit-belit. Ditulis dengan huruf Calibri 10pt, spasi 1.

UCAPAN TERIMA KASIH (Calibri 12pt, Bold, Kapital)

Ucapan terima kasih disebutkan jika ada, terkait masalah pendanaan atau pihak-pihak yang memberikan dukungan agar tidak terjadi konflik kepentingan dilain hari. Ditulis dengan huruf Calibri 10 pt, spasi 1

DAFTAR PUSTAKA (Calibri 10pt, Bold, Kapital)

Penulisan nama belakang diikuti inisial nama depan dan tengah tanpa diikuti tanda baca koma (,) atau titik. Penulis lebih dari 5 orang hanya ditulis 5 penulis pertama diikuti *et al.* Penulisan judul artikel tidak dicetak miring

Referensi dari terbitan berkala: Sistematika penulisan: nama penulis koma (,) tahun titik (.) judul artikel dengan huruf kapital di tiap kata kecuali kata sambung titik (.) *nama jurnal* titik (.) volume koma(,) nomer titik dua (:) halaman. Penulisan nama jurnal/ terbitan dicetak miring

Sebagai contoh:

Referensi dari terbitan berkala/jurnal (1, 2); Referensi dari skripsi/ tesis/ karya ilmiah (3); Referensi dari Buku (4); referensi dari internet (5).

1. Agarwal A, Virk G, Ong C, and du Plesis SS, 2014. Effect of Oxidative Stres on Male Reproduction. *Word J Mens Health*. 32(1): 1-17
2. Tirzitis G, and Bartosz G, 2010. Determination of Antiradical and Antioxidant Activity: Basic Principles and New Insights. *Acta Biochim Pol*. 57(1): 139–142.
3. Yunus AF, 2015. Potensi Ekstrak Daun Timo (*Kleinhovia hospita*) Sebagai Antioksidan Dan Antihiperlipidemia: Metode DPPH Dan Penghambatan Lipase In Vitro. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Jember. Jember.
4. O'Dell JR, 2012. *Rheumatoid Arthritis*. Goldman-Cecil Medicine 24th ed. Elsevier, Canada. 1681-1689
5. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. Candidiasis. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candi>

Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka

Handy Arief^{1*}, M. Aris Widodo

Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya¹
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang²

*email: handy_arief@yahoo.com

Abstrak

Penyembuhan luka merupakan proses dinamis yang kompleks yang ditandai dengan serangkaian peristiwa yang terjadi pada hampir semua jenis kerusakan jaringan. Pada fase awal reaksi inflamasi, neutrophil dan makrofag masuk ke dalam jaringan yang mengalami cedera dan sel-sel ini memproduksi *Reactive Oxygen Species* yang dapat memberikan efek menguntungkan maupun merugikan. Stres oksidatif yang terjadi merupakan kondisi yang menggambarkan ketidak seimbangan antara prooksidan atau radikal bebas dan antioksidan yang berfungsi mempertahankan kondisi terhadap kerusakan jaringan yang terjadi. Jadi stres oksidatif muncul apabila produksi *Reactive Oxygen Species* yang terjadi melebihi antioksidan yang ada sebagai pertahanan intrinsik. *Reactive Oxygen Species* dan *Reactive Nitrogen Species* merupakan komponen yang penting dalam proses penyembuhan luka dan perlu dalam kondisi homeostasis agar tidak menimbulkan stres oksidatif. Yang merupakan komponen utama ROS antara lain *superoxide* (O_2^*), *hydroxyl radical* (OH^*) dan *hydrogen peroxide* (H_2O_2), yang termasuk RNS meliputi nitric oxide (NO^*), nitrous oxide (NO_2^*), *nitroxyl anion* (HNO) dan *peroxynitrite* ($ONOO^-$) yang bisa timbul akibat reaksi antara *superoxide* dan *Nitric Oxide*. Adanya kondisi yang berlebihan dari O_2^- pada luka dan kehadiran NO yang berlebihan dapat meningkatkan timbulnya stres oksidatif sehingga mengganggu proses penyembuhan luka. Stres oksidatif berperan pada fase inflamasi, proliferasi dan remodeling dengan cara meningkatkan angiogenesis dan mempengaruhi sel-sel yang lain termasuk sel endotel dalam mengeluarkan NO. Sehingga strategi dalam mengontrol stres oksidatif dengan cara meningkatkan antioksidan yang bersifat scavenger radikal bebas terhadap pembentukan *superoxide* yang berlebihan sehingga mencegah terjadinya gangguan pada proses penyembuhan luka.

Kata Kunci: Stres Oksidatif, ROS, RNS, Antioksidan, Wound Healing

Rules of Oxidative Stress in Wound Healing

Abstract

Wound healing is a complex dynamic process characterized by a series of events that occur in almost all type of tissue damage. In the early phase of the inflammatory response, neutrophils and macrophages enters into the injured tissue and the cells produce reactive oxygen species that can give a beneficial or detrimental effects. Oxidative stress is a condition occurs that shows imbalance between prooxidant or free radical and antioxidant that have a function to maintain the condition of the tissue damage that occurs. So Oxidative stress occurs when the production of Reactive Oxygen Species occurring is higher than the antioxidants existing as an intrinsic defense. Reactive Oxygen Species and Reactive Nitrogen Species are important components in the healing process of wounds and is necessary to be in the state of homeostasis to prevent oksidatif stress. The major components of ROS are superoxide (O_2^), hydroxyl radical (OH^*) and hydrogen peroxide (H_2O_2), which includes RNS are nitric oxide (NO^*), nitrous oxide (NO_2^*), nitroxyl anion (HNO) and peroxynitrite ($ONOO^-$) which could be form by the reaction between superoxide and nitric oxide. The existence of excessive O_2 amount in the wound and the presence of excess NO can increase the incidence of oxidative stress that interfere with wound healing process. Oxidative stress plays a role in the inflammatory phase, proliferation and remodeling phase by increasing angiogenesis and affect other cells including endothelial cells in secreting NO. So the strategy in controlling oxidative stress is by increasing antioxidant level which is a scavenger to free radical excessive superoxide formation so preventing interference with the wound healing process.*

Keywords: *Oxidative Stress, ROS, RNS, Antioxidant, Wound Healing.*

PENDAHULUAN

Penyembuhan luka merupakan proses dinamis yang kompleks yang ditandai dengan adanya serangkaian peristiwa yang terjadi pada hampir semua jenis kerusakan jaringan mulai dari goresan kulit sampai infark miokard yang pada awalnya menimbulkan peradangan sampai nantinya terjadinya perbaikan dari jaringan yang mengalami kerusakan akibat cedera tersebut. Pada fase awal reaksi inflamasi, neutrofil dan makrofag akan masuk ke dalam jaringan yang mengalami cedera atau luka akibat adanya berbagai faktor kemotaktik. Sel-sel ini akan memproduksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang dapat memberikan efek menguntungkan maupun merugikan pada jaringan sekitarnya. Selain diproduksi oleh neutrophil, ROS yang dapat memberikan efek bakterisidal ini juga diproduksi oleh sel yang sedang mengalami proliferasi serta mempunyai peranan yang penting dalam intraseluler signaling sebagai tanggapan adanya berbagai rangsangan ekstraseluler, sebagai contoh Hidrogen peroksida akan terlihat dalam jumlah terbatas dan menginduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada proses penyembuhan luka yang akan terekspresi dalam keratinosit serta mendukung juga peningkatan angiogenesisnya. Sebaliknya produksi ROS yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan mengganggu proses penyembuhan luka. Enzim *phosphotyrosine fosfatase* dan antioksidan dengan berat molekul rendah seperti *glutathione* memegang peranan penting dalam regulasi redoks seluler terhadap homeostasis seluler yang terjadi karena produksi ROS yang berlebihan dapat mengganggu fungsi komunikasi antar sel dan akhirnya mempengaruhi proses penyembuhan luka. Tubuh sendiri memiliki beberapa sistem antioksidan dan redoks untuk melindungi diri terhadap kerusakan yang ditimbulkan akibat adanya stres oksidatif (1,2).

Pada kondisi yang normal sistem biologis berada dalam keseimbangan antara jumlah oksidan dan antioksidan untuk mencegah timbulnya kerusakan oksidatif. Kemampuan sel dalam mempertahankan homeostasis dengan cara mencegah akumulasi oksidan secara berlebihan disebut sebagai *homeostasis redox*s (3). Oksidan sebenarnya memainkan peranan

yang penting dalam penyembuhan luka dengan memberikan tanda dan membuat pertahanan terhadap mikroorganisme yang ada. Tetapi oksidan tersebut harus didetoksifikasi terlebih dulu untuk mencegah terjadinya kerusakan pada sel dengan cara mereduksi atau *scavenging* dan atau dismutasi superoksida anion (O_2^-) dan atau peroksida anion (HO_2^-) beserta bentuk protonasinya dengan menggunakan sistem pertahanan antioksidan. Sistem pertahanan antioksidan yang gagal dalam menghilangkan oksidan yang berlebihan akan menimbulkan gangguan dalam homeostasisnya serta menimbulkan stres oksidatif (4).

Adanya bukti yang menyatakan terdapat peranan stres oksidatif dalam patogenesis luka yang sulit sembuh atau luka kronis, maka pada makalah ini perlu dibahas lebih dalam pentingnya peranan stres oksidatif dalam proses penyembuhan luka beserta komponen penyebabnya sebagai strategi dasar pengembangan terapi selanjutnya.

PEMBAHASAN

Penyebab Stress Oksidatif

Stres oksidatif adalah kondisi yang menggambarkan adanya ketidakseimbangan antara prooksidan atau radikal bebas dan antioksidan yang berfungsi dalam mempertahankan kondisi terhadap kerusakan jaringan yang terjadi. Jadi stres oksidatif ini muncul apabila produksi ROS atau radikal bebas yang terjadi melebihi antioksidan yang ada sebagai pertahanan intrinsik. *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang merupakan radikal yang sangat reaktif atau molekul yang diproduksi secara intraseluler seperti mitokondria, retikulum endoplasma, peroksisom. ROS juga dapat disebabkan oleh sumber yang berasal dari luar seperti bahan yang mengalami ionisasi, vitamin, atau herbisida dan ROS ini dapat berinteraksi secara biomolekul dengan hasil oksidasi protein berupa residu amino asil dan menyebabkan mutasi pada DNA, serta bereaksi juga dengan peroksidasi lipid untuk memproduksi radikal bebas yang lebih banyak lagi. Kelebihan produksi ROS dalam sel dapat melebihi sistem detoksifikasi seluler yang ada sehingga menyebabkan stres oksidatif. ROS sebenarnya tidak selalu merugikan karena dapat

bertindak sebagai *second messenger* dalam sinyal kaskade intraseluler, untuk mempertahankan homeostasis sel dengan lingkungan terdekatnya termasuk proses penyembuhan luka (5). Tetapi pada konsentrasi yang lebih tinggi dapat menimbulkan kerusakan mulai tingkat sel, jaringan hingga kerusakan organ tubuh (6,7,8).

Superoksida merupakan komponen utama dari ROS dan superoksida ini dengan cepat diubah menjadi H_2O_2 dan diinduksi oleh *Superoxide dismutase* (SOD). H_2O_2 ini selanjutnya didetoksifikasi oleh enzim katalase menjadi H_2O dan O_2 , adanya Fe^{2+} atau Cu^{2+} dapat mereduksi H_2O_2 menjadi OH^- dan OH^* yang merupakan radikal hidroksil yang sangat reaktif. O_2^- , H_2O_2 dan OH^* inilah yang merupakan komponen stres oksidatif yang dapat dilihat pada tabel 1 (4). Selama proses penyembuhan luka sel inflamasi seperti neutrofil, makrofag, sel-sel endotel dan fibroblast menghasilkan superoksida, aktivasi neutrophil dan makrofag ini menghasilkan sejumlah besar superoksida dan turunannya melalui *fagocytic isoform NADPH oksidase*. Trombin, PDGF dan *Tissue Necrosis Factor α* (TNF- α) akan merangsang pelepasan superoksida dari sel endotel sedangkan *interleukin 1* (IL-1), TNF- α dan *Platelet Activation Factor* (PAF) merangsang pelepasan superoksida dari fibroblast. Sel endotel juga dapat menghasilkan O_2^- , H_2O_2 dan OH^* dalam konsentrasi tinggi pada kondisi iskemik yang umumnya terjadi pada luka (4). ROS bisa dilepaskan dari *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate oxidase* (NAD(P)H), *xanthine oxidase*, *lipoxxygenase*, mitokondria, atau *uncoupling synthase Nitric Oxide synthase* (eNOS) sel-sel vascular (4,9).

Tabel 1. Komponen utama Stres Oksidatif dan Stres Nitroksidatif (4)

Stress Oksidatif	Stress Nitroksidatif
singlet oksigen	anion peroksinitrit
superoksida	asam peroksinitrat
radikal hidroksida	nitronium
hydrogen peroksida	radikal nitrogen dioksida
asam hipoklorats	nitril clorida
radikal trioksokarbonat	ion nitrit

Peranan Stres Oksidatif pada Proses Penyembuhan Luka.

Secara fisiologis, fase inflamasi berlangsung antara 4 sampai 6 hari dan terjadi segera setelah luka, pembuluh darah akan

menyempit terjadi pengaktifan agregasi platelet sepanjang endotelium. Terputusnya pembuluh darah dan vasokonstriksi ini menyebabkan bertambahnya hipoksia yang diperkuat dengan peningkatan konsumsi oksigen oleh sel-sel yang aktif secara metabolik berkontribusi terhadap penyembuhan luka. Hipoksia merupakan langkah awal pada saat penyembuhan luka dengan meningkatkan aktivitas ROS dan mengaktifkan platelet dan endothelium serta menginduksi sitokin yang akan dilepaskan oleh trombosit, monosit dan sel parenkim seperti *growth factor* VEGF, TGF- β , TNF (10).

ROS yang dihasilkan pada stres oksidatif memainkan peranan yang sangat penting dalam proses pembekuan darah yang terjadi pada luka dengan cara menginduksi *tissue factor* (TF)-mRNA. TF yang dikeluarkan akibat adanya kerusakan jaringan akan menginisiasi jalur koagulasi ekstrinsik dan pembentukan selanjutnya akan berasal dari trombin. ROS yang dikeluarkan trombin akan menginduksi TF-mRNA dan meningkatkan ketergantungan aktivitas permukaan prokoagulasi TF dalam mempotensiasi siklus trombogenik (pembekuan) pembuluh darah yang rusak. ROS juga terlibat dalam peningkatan platelet dan kolagen. Aktivasi dan agregasi platelet tersebut merupakan hal penting dalam proses pembentukan bekuan darah yang dapat merangsang terjadinya pelepasan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin dalam memulai proses penyembuhan luka. Platelet yang diaktifkan selanjutnya mempotensiasi pembentukan bekuan dengan cara pelepasan ROS dan RNS sehingga meningkatkan ekspresi TF (4).

Berbagai faktor pertumbuhan akan dilepaskan oleh platelet, leukosit dan fibroblast serta bertanggung jawab terhadap penarikan dan aktivasi neutrophil, monosit pada daerah luka yang akan memulai terjadinya angiogenesis dan reepitelisasi. TGF yang dikeluarkan oleh fibroblast dan leukosit akan menginduksi sel-sel dengan cara autokrin untuk menghasilkan sitokin tambahan seperti TNF- α , IL-1b dan PDGF yang selanjutnya akan mempotensiasi terjadinya respon inflamasi. PDGF akan mengaktifkan faktor transkripsi *Neutrophil Factor κB* (NF- κB) dan *macrophage chemoattractant protein-1* dalam merangsang timbulnya respon inflamasi. H_2O_2 bertindak sebagai *second messenger* untuk *growth factors* seperti PDGF dan TGF sehingga dikatakan H_2O_2 sebagai perantara respon inflamasi dari growth

factors tersebut. Selain itu, ROS dan RNS dapat secara langsung menarik neutrofil sebagai hasil penurunan ROS atau RNS karena pemberian antioksidan seperti *thioredoxin* dengan cara menekan LPS yang dimediasi oleh adanya leukosit. *Macrophage inflammatory protein-1 α* (MIP-1 α), terbukti mempunyai kontribusi dalam penarikan, aktivasi monosit atau makrofag dan neutrophil, stres oksidatif yang terjadi dapat meningkatkan stabilisasi transkripsi, translasi setelah stabilisasi MIP-1 α tersebut. H₂O₂ juga memfasilitasi melekatnya neutrofil, monosit pada matriks ekstraseluler dan sel endotel, dengan cara memodulasi ekspresi molekul adhesi leukosit tersebut. Perlekatan ini juga menginduksi ekspresi *colony monocyte stimulating factor-1* (CSF-1) yang mendukung keberadaan monosit dan makrofag pada luka tersebut. Sehingga dikatakan ROS dan RNS memegang peranan yang bermakna dalam fase inflamasi suatu penyembuhan luka(4).

ROS juga ternyata membantu dalam proses reepitelisasi dengan cara mengaktifkan ekspresi kolagenase dan memediasi *EGF signaling*. H₂O₂ mengaktifkan *Activator Protein - 1* (AP-1) yang selanjutnya akan menginduksi ekspresi kolagenase (MMP-1) (11). Kolagenase membantu degradasi matriks ekstraseluler yang selanjutnya membantu dalam migrasi sel yang terkait dengan luka. Satu dua hari setelah cedera, keratinosit akan berproliferasi untuk mendukung kehadirannya pada luka tersebut. H₂O₂ juga bertanggung jawab sebagai sinyal terhadap *epidermal growth factor* (EGF) dalam meningkatkan proliferasi keratinosit (4,12).

Hipoksia akut dan ROS merupakan stimulator yang penting saat terjadinya angiogenesis, keduanya merangsang makrofag, fibroblas, sel endotel dan keratinosit untuk mensintesis VEGF tetapi bila hipoksia ini terjadi secara kronis malahan akan mengganggu mengganggu neovaskularisasi. Hipoksia akan mengaktifkan Hypoxia-inducible factor -1 α (HIF-1 α) dan mengikat elemen respon hipoksia yang akan meningkatkan promotor gen dari gen VEGF yang akhirnya akan meningkatkan VEGF dan VEGF ini merupakan faktor pertumbuhan angiogenik utama yang merangsang sel-sel endotel untuk bermigrasi, berkembang biak dan membentuk kapiler baru yang tak terhitung jumlahnya (10).

Angiogenesis dan deposisi matriks yang terjadinya setelah cedera, terlihat sebagai jaringan granulasi yang berupa pembentukan kapiler-kapiler baru dan FGF-2 serta *vascular*

endothelial growth factor (VEGF) yang dikeluarkan pada daerah luka dengan cara merangsang timbulnya angiogenesis dan peningkatan afinitas FGF-2 ke reseptor dan induksi ekspresinya ini dilakukan oleh ROS. H₂O₂ dapat menginduksi ekspresi VEGF pada keratinosit selama terjadinya proses penyembuhan luka tersebut. Matriks akan dibentuk oleh molekul yang strukturnya dihasilkan oleh fibroblast dan akan memberikan dukungan dalam pembentukan jaringan granulasi. Matriks ini selanjutnya digantikan oleh *cross-linked* kolagen yang disintesis oleh fibroblast yang diaktifkan dan H₂O₂ akan menginduksi pembentukan kolagen I, III, IV dan segala kejadian persilangannya. Ketika fibroblast menghasilkan dan sekaligus merombak matriks yang kaya akan kolagen, sebagian dari fibroblast ini akan berubah menjadi myofibroblasts yang akan membantu terjadinya kontraksi luka dan ROS berperan dalam perubahan fibroblast menjadi myofibroblasts tersebut. Luka yang mengalami kontraksi akan membantu dalam proses reepitelisasi sehingga lebih cepat membawa tepi luka yang satu ke tepi luka yang lain. Bukti terbaru menunjukkan adanya keterlibatan langsung ROS atau RNS pada luka kronis, hal ini dapat dilihat dari peningkatan persentase rasio allantoin asam urat (AUR) yang merupakan biomarker dalam menilai adanya peningkatan stres oksidatif atau stres nitrooxidative yang terjadi pada luka kronis. Isoprostanes yang merupakan senyawa seperti prostaglandin dihasilkan oleh radikal bebas yang berasal dari oksidasi asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid, merupakan indikator penting dari stres oksidatif *in vivo*. Kadar 8-iso prostane ditemukan lebih tinggi pada ulkus vena kronis dibanding dalam cairan luka akut, hal ini menunjukkan adanya aktivitas oksidatif yang lebih besar dalam luka kronis. Terdapat pula peningkatan aktivitas iNOS yang terjadi pada ulkus vena kronis maupun ulkus kaki diabetic dan terdapat deposisi kelebihan zat besi pada kulit penderita yang mengalami ulserasi vena yang menunjukkan adanya peningkatan pembentukan radikal bebas melalui reaksi Fenton (4).

Berbagai macam efek yang merusak dari ROS atau RNS dapat dilihat pada luka kronis karena ROS atau RNS yang berlebihan akan menyebabkan inaktivasi epidermal antioksidan enzimatik walaupun terjadi peningkatan ekspresi antioksidan enzimatik pada luka

tersebut, kondisi ini juga akan menghabiskan kadar antioksidan nonenzimatik yang masih ada pada jaringan luka. Hal ini yang menyebabkan kondisi tersebut berkelanjutan dengan tetap dipertahankannya kehadiran ROS atau RNS pada luka kronis. Stres oksidatif dan stres nitrooxidative akan memperpanjang pada masa inflamasi luka kronis karena ROS dan RNS akan merangsang kemotaksis neutrophil, makrofag dan migrasinya serta menginduksi ekspresi molekul adhesi dalam pembuluh kapiler. Efek seluler langsung dari ROS atau RNS meliputi gangguan migrasi, proliferasi dan *extra cellular matrix* (ECM) yang dihasilkan fibroblast dan keratinosit (4).

Stres nitrooxidative dapat meningkatkan kerusakan matriks dan apoptosis pada daerah ulkus, hal ini dapat dilihat dari ekspresi iNOS dan arginase yang meningkat pada penyakit vena kronis dan ulkus diabetes yang mana arginase ini bertanggung jawab terhadap peningkatan matriks, namun karena stres nitrooxidative dan aktifitas proteolitik yang tinggi maka justru terjadi banyak penumpukan matriks yang rusak pada ulkus tersebut. Tingginya kadar NO yang diproduksi oleh iNOS akan berinteraksi dengan radikal bebas oksigen yang berasal dari polimorfonuklear (PMN) dan makrofag dalam pembentukan *peroxynitrite* dan *peroxynitrite* ini yang menginduksi apoptosis atau nekrosis yang semua ini tergantung konsentrasinya di dalam daerah ulkus tersebut. Keseimbangan aktivitas protease memegang peranan yang penting dalam penyembuhan luka, leukosit yang ada akan melepaskan protease kemudian akan mendegradasi pembentukan matriks sementara dan merombak komponen ECMnya dan memiliki peranan yang penting dalam vasokonstriksi, peningkatan permeabilitas membran, peningkatan koagulasi, adhesi leukosit, kemotaksis, migrasi dan pembunuhan bakteri serta menghilangkan debris jaringan, merangsang respon inflamasi dan peningkatan aktifitas *growth factor*. Pada luka akut terdapat *protease inhibitor* akan mengatur aktifitas protease ini, sehingga terdapat keseimbangan antara aktivitas protease serta antiprotease dalam penyembuhan luka tersebut. Kelebihan oksidan yang terjadi pada luka kronis akan menciptakan ketidakseimbangan antara kadar protease dan antiprotease sehingga terjadi peningkatan protease dan peningkatan penghambatan antiprotease. Masuknya neutrofil yang terus menerus akan menghasilkan ROS atau RNS yang berlebihan

sehingga menambah gangguan keseimbangan protease-antiprotease dengan cara menurunkan kadar inhibitor protease, chloramines dan HOCl mengoksidasi baik macroglobulin $\alpha 2$ dan antiprotease $\alpha 1$ yang akan mengurangi kadar inhibitor protease tersebut. Hasil aktivitas enzim protease yang berlebihan dapat menyebabkan degradasi komponen ECM seperti kolagen, proteoglikan dan hyaluronan sehingga terjadi penyembuhan luka menjadi tertunda. Fibroblast yang memegang peranan yang penting dalam penyembuhan luka dengan cara membentuk kembali molekul matriks ekstraseluler seperti kolagen, juga akan memproduksi *mitogens* untuk keratinosit, sel endotel dan fibroblast. Pada luka kronis fibroblast mempunyai bentuk yang lebih besar dengan morfologi yang abnormal dan mirip dengan fibroblast yang tua. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa ketika fibroblast yang baru terbentuk diinkubasi dengan cairan ulkus vena maka dapat mengurangi kapasitas proliferasinya dan menginduksi diri menjadi fibroblast yang tua. Hal ini menunjukkan bahwa lingkungan mikro ulkus vena mempengaruhi fungsi fibroblast dengan cara menginduksi fibroblast menjadi lebih cepat mengalami penuaan. Hal ini menunjukkan bahwa stres oksidatif yang tinggi pada luka kronis mungkin menjadi faktor penyebab yang mendorong proses penuaan pada fibroblast pada luka kronis, fibroblast yang semakin tua tidak mampu membelah diri walaupun masih aktif secara metabolik tetapi kurang aktif dan terakumulasinya fibroblast ini pada jaringan karena adanya perlawanan terhadap proses apoptosis dengan susunan protein yang berbeda, termasuk peningkatan kadar matriks metalloproteinase dan sitokin pro-inflamasinya. Pada penelitian dibuktikan stres oksidatif juga mengganggu kontraksi fibroblast bila ditanam dalam media hiperglikemia dan stres oksidatif yang tinggi dapat menghambat migrasi dan proliferasi keratinosit dengan cara pemberian hidrogen peroksida dalam konsentrasi mikromolar sehingga stres oksidatif dianggap sebagai faktor penyebab yang penting dalam timbulnya komplikasi luka diabetes dan stres oksidatif dikatakan dapat menginduksi apoptosis sel-sel keratinosit ketika dikultur dalam media hiperglikemia (4).

Peranan Antioksidan dalam Terapi Penyembuhan Luka

Antioksidan merupakan molekul yang mampu menghambat oksidasi dari molekul oksidan, dan oksidasi tersebut merupakan reaksi kimia yang memindahkan elektron dari satu substansi ke agen oksidan (7,13). Pada luka akut maupun luka kronis ekspresi enzim antioksidan meningkat tetapi aktifitasnya menurun karena pengaruh stres oksidatif yang tinggi yang menyebabkan berkurangnya antioksidan nonenzimatik dan pengaruh ini akan lebih parah terjadi pada luka kronis dibandingkan luka akut. Suplementasi luka dengan antioksidan akan membantu dalam pencegahan kerusakan akibat oksidasi sel sehingga meningkatkan penyembuhan luka tersebut (4). Sel dilengkapi dengan berbagai antioksidan yang bekerja melalui berbagai macam mekanisme antioksidan, terdapat dua macam antioksidan yaitu antioksidan enzimatis berupa *Superoksida dismutase* (SOD) merupakan pelindung ekstraseluler terhadap dampak negative O_2^- , Glutation peroksidase (GPX) dan Glutation reduktase (GRD) yang akan menahan dampak negatif H_2O_2 , katalase, Glukosa-6 fosfat dehydrogenase (G6PD), sistem sitokrom oksidase dan antioksidan non enzimatis akan mempertahankan membrane sel berupa senyawa yang terbentuk secara *in vivo* seperti glutation, albumin, transferin/laktoferin/seruloplasmin, ferritin, sistein, bilirubin dan senyawa yang digolongkan mikronutrien esensial seperti karotenoid (β -karoten), zinc, selenium dan vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin K, vitamin D, vitamin E (7,13).

Berdasarkan mekanisme pertahanannya, antioksidan dibedakan atas:

1. Mekanisme pertahanan antioksidan primer/*chain breaker/scavenger antioxidants* dengan cara menetralkan radikal bebas dengan mendonasi satu electron yang menjadi radikal bebas yang relatif stabil tetapi dapat dinetralkan oleh antioksidan lainnya contoh: vitamin E, vitamin C, Asam α Lipoat (ALA), CoQ10, flavonoid, asam urat dan bilirubin.
2. Mekanisme pertahanan antioksidan sekunder/*preventive antioxidants* bekerja dengan mengikat logam pemicu ROS dan menyingkirkan ROS, contohnya transferrin, laktoferin, seruloplasmin dan albumin.

3. Mekanisme pertahanan tersier dilakukan untuk mencegah penumpukan biomolekul yang telah rusak supaya tidak menimbulkan kerusakan lebih lanjut enzim metionin sulfaoksida reduktase yang akan memperbaiki DNA yang rusak, enzim proteolitik akan memproses protein yang teroksidasi, lipase, peroksidase akan memproses lipid teroksidasi(7).

Berdasarkan kelarutannya, antioksidan dibedakan atas:

1. antioksidan yang larut dalam minyak misalnya vitamin A, vitamin E dan CoQ10
2. antioksidan yang larut dalam air misalnya vitamin C dan glutation, sedangkan Asam α Lipoat (ALA) larut dalam lemak dan air.

Jenis antioksidan juga dapat dibedakan atas

- a. Antioksidan alamiah seperti flavonoid, kumarin, asam fenolat, asam linoleat, omega-3, vitamin E, β -karoten, vitamin C.
- b. Antioksidan farmakologis/sintetik seperti probukol, inhibitor xantin oksidase (allopurinol, asam folat), SOD, katalase, NADPH *inhibitors* (adenosine, calcium channel blockers), antioksidan endogen hasil aktifitas glutation peroksidase (glutation, asetilsistein), inhibitor siklus redoks besi (deferoksmin, apotransferin, seruloplasmin), antiinflamasi nonsteroid, oral antidiabetik (metformin), statin (simvastatin), omeperazole.

Terdapat 2 strategi dalam meredakan dampak negative dari oksidan ini yaitu mencegah menumpuknya senyawa oksida dan mencegah rantai reaksi berkelanjutan dengan mengoptimalkan sistem antioksidan (7).

Iskemia kulit merupakan lingkungan yang baik yang dapat menimbulkan stres oksidatif akibat leukosit yang diaktifkan. Pemakaian raxofelast suatu analog vitamin E yang bersifat hidrofilik yang diberikan untuk luka diabetes, mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mengurangi peroksidasi lipid dan edema. Raxofelast ini kemudian mendorong reepithelisasi, neovaskularisasi, proliferasi fibroblast serta sintesa dan pematangan matriks ekstraseluler. Demikian pula taurin, sebagai formulasi gel kitosan, sudah digunakan sebagai antioksidan untuk meningkatkan reepithelisasi, *tensile strength* dan produksi kolagen pada luka. Sebagai *direct acting* antioksidan, taurin secara signifikan dapat mengurangi peroksidasi lipid dan sebagai *indirect* antioksidan dapat menstabilkan membran plasma. Hal ini

menunjukkan bahwa pemberian suplemen antioksidan pada luka diabetes dapat melindungi sel-sel tersebut dari stres oksidatif yang dihasilkan akibat kadar glukosa yang tinggi. Ketika fibroblast itu ditumbuhkan dibawah media glukosa yang tinggi maka fibroblast ini menunjukkan penurunan kontraksinya dan tak bereaksi terhadap *growth factor* yang memacu proliferasi sedangkan keratinositnya lebih rentan terhadap apoptosis. Penambahan glutathion dapat mempertahankan kembali kemampuan fibroblast berkontraksi dan melindungi keratinosit dari apoptosis. Demikian juga penambahan vitamin C, Selenite, vitamin E, karotenoid dan Q10 dapat mengembalikan resistensi fibroblast terhadap rangsangan *growth factor* akibat kadar glukosa yang tinggi. Beberapa antioksidan seperti vitamin C, katalase, kombinasi antioksidan dan mineral juga telah digunakan untuk meningkatkan penyembuhan. Vitamin C memiliki peranan dalam pembentukan dan mempertahankan kolagen saat penyembuhan luka serta dapat mencegah perdarahan yang berasal dari komponen vaskular jaringan ikat. Vitamin C juga dapat digunakan untuk memperbaiki keterlambatan penyembuhan luka akibat radiasi. Katalase dapat mendetoksifikasi hidrogen peroksida yang dapat menimbulkan kerusakan parah pada regenerasi sel dan aplikasi topikal katalase dapat meningkatkan penyembuhan jaringan pulpa gigi. Kombinasi vitamin E, *sodium pyruvate* dan asam lemak telah digunakan untuk meningkatkan penyembuhan pada kondisi normal, *laser resurfacing* dan luka akibat sistem imun yang tertekan. *Sodium pyruvate* dan vitamin E berfungsi sebagai antioksidan, asam lemak tak jenuh berperan sebagai sumber pengganti asam lemak membran yang rusak. Zinc juga berfungsi sebagai antioksidan pada kulit serta memiliki efek yang menguntungkan dalam penyembuhan luka. Pengaruh antioksidannya terkait dengan penggantian *redox reactive metals* seperti zat besi dan tembaga pada tingkat sel dan ekstraselulernya sehingga dapat mencegah meningkatnya *hydroxyl radical* serta menginduksi sintesa senyawa metallothionein yang berperan sebagai *scavenger* radikal bebas (4).

KESIMPULAN

Stres oksidatif dapat ditimbulkan oleh Reactive Oxygen Species (ROS) dan juga Nitroxidative stress melalui Reactive Nitrogen Species (RNS). Stres oksidatif mempunyai efek yang menguntungkan dan efek merugikan bila berlebihan serta berperan pada proses penyembuhan luka melalui mekanisme inflamasi, angiogenesis dan pembentukan matrik pada proses penyembuhan luka. Stres oksidatif dapat dikurangi atau dihambat dengan pemberian antioksidan yang bersifat *scavenger* terhadap radikal bebas yang ada.

SARAN

Untuk mengatasi pengaruh stres oksidatif terhadap proses penyembuhan luka perlu pengetahuan yang lebih dalam mengenai bahan lain yang bisa mempunyai efek sebgai antioksidan seperti Spirulina yang dikatakan mempunyai efek antioksidan dan efek yang lain dan berpengaruh pada proses penyembuhan luka.

DAFTAR PUSTAKA

1. Luchi, Y., *et al*, 2010. Spontaneous skin damage and delayed wound healing in SOD1-deficient mice. *Mol Cell Biochem.* 341; 181-194.
2. Vermeij, W.P., Backendorf, C., 2010. Skin Cornification Proteins Provide Global Link between ROS Detoxification and Cell Migration during Wound Healing. *PLoS ONE.* 5(8); e11957; 1-7.
3. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 39 (1); 44-84.
4. Soreja, A., Drews, M., Malinski, T., 2005. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacological reports.* 57; 108-119.
5. Chiu, J., Dawes, I.W., 2012. Redox control of cell proliferation. *Trends in Cell Biology.* 22 (11); 592-601.
6. Schäfer, M., Werner, S., 2008. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research.* 58 (2); 165-171.

7. Ardhie, A. M., 2011. Radikal Bebas dan peran Antioksidan dalam Mencegah Penuaan. *Medicinus*. 24 (1); 4-9.
8. Burton, G. J., Jauniaux, E., 2011. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 25; 287-298.
9. Madamanchi, N.G., Vendrov, A., Runge, M.S., 2005. Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25; 29-38.
10. Schremi, S., Szeimies, R. M., Prantl, L., Landthaler, M., Babilas, P., 2010. Oxygen in Acute and Chronic Wound Healing. *The British Journal of Dermatology*. 163 (2); 257-268.
11. Vogiatzi, G., Tousoulis, D., Stefanadis, C., 2009. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Hellenic J cardiol*. 50; 402-409.
12. Ushio-Fukai, M., Nakamura, Y., 2008. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *J Cancer Letters*. 266; 37-52.
13. Rahman, K., 2007. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Intervention in Aging*. 2 (2); 219-236.