

Peran *Reactive Oxygen Species* dalam Proses Penyembuhan Luka: Tinjauan Molekuler

Zahara Nurfatihah Z^{1*}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang berlangsung melalui empat fase terkoordinasi yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. *Reactive oxygen species* (ROS) dihasilkan terutama oleh enzim *NADPH oxidase* (NOX) yang berperan sebagai regulator molekuler pada setiap fase. Tinjauan literatur ini bertujuan merangkum bukti ilmiah terkini mengenai peran molekuler ROS dalam proses penyembuhan luka. Pada fase hemostasis, ROS yang dihasilkan trombosit melalui jalur NOX dan *cyclooxygenase* memperkuat aktivasi dan agregasi trombosit serta mempersiapkan lingkungan mikro. Selama fase inflamasi, neutrofil menjalankan proses *respiratory burst* menghasilkan ROS untuk eliminasi patogen dan mengaktifasi jalur *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Pada fase proliferasi, ROS menstabilkan *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α) untuk mendorong angiogenesis melalui *vascular endothelial growth factor* (VEGF) serta mengaktifasi *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) yang mendukung re-epitelisasi. Pada fase *remodeling*, jalur *NF-E2-related factor 2* (Nrf2) berperan sebagai sistem pertahanan antioksidan utama yang mencegah degradasi *extracellular matrix* (ECM) secara berlebihan. Ketidakseimbangan kadar ROS pada kondisi patologis seperti diabetes melitus menyebabkan gangguan regulasi seluler yang menghambat proses penyembuhan dan berkontribusi terhadap terbentuknya luka kronis sehingga modulasi ROS melalui target spesifik seperti NOX berpotensi besar sebagai strategi terapeutik dalam penanganan luka.

Kata kunci: hemostasis, inflamasi, luka, *reactive oxygen species*

The Role of Reactive Oxygen Species in Wound Healing: A Molecular Review

Abstract

Wound healing is a biological process that proceeds through four coordinated phases: haemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Reactive oxygen species (ROS), generated primarily by *NADPH oxidase* (NOX), act as molecular regulators throughout each of these phases. This narrative review aimed to summarize current scientific evidence on the molecular roles of ROS in wound healing. During haemostasis, ROS produced by platelets through NOX and *cyclooxygenase* pathways amplify platelet activation and aggregation while preparing the wound microenvironment. During the inflammatory phase, neutrophil respiratory burst generates ROS for pathogen elimination and activation of the nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway. In the proliferation phase, ROS stabilize hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) to drive angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF) and activate mitogen-activated protein kinases (MAPK) that support re-epithelialization. In the remodeling phase, the NF-E2-related factor 2 (Nrf2) pathway serves as the primary antioxidant defense system preventing excessive extracellular matrix (ECM) degradation. Redox imbalance caused by pathological conditions such as diabetes mellitus disrupts cellular regulation, impairs the healing process, and contributes to chronic wound formation, making ROS modulation through specific targets such as NOX a promising therapeutic strategy in wound management.

Keywords: homeostasis, inflammation, reactive oxygen species, wound

Korespondensi: Zahara Nurfatihah Z, M.Biomed., alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 082389164681, e-mail zaharanurfatihahz@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Penyembuhan luka adalah proses biologis mendasar yang bertujuan memulihkan integritas jaringan setelah cedera. Proses ini berlangsung secara terkoordinasi melalui empat fase utama yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling* yang dikendalikan oleh jaringan sinyal molekuler yang kompleks.¹ Dari berbagai regulator molekuler yang terlibat, *reactive oxygen species* (ROS) memiliki

peran *pleiotropic* yang esensial. ROS merupakan senyawa turunan oksigen yang bersifat reaktif mencakup radikal superoksida, radikal hidroksil beserta ionnya, hidrogen peroksida, dan peroksida. Senyawa-senyawa ini dihasilkan terutama oleh enzim *NADPH oxidase* (NOX) serta rantai transpor elektron mitokondria dan memiliki waktu paruh yang sangat singkat namun dampak biologis yang

luas.²

ROS berfungsi sebagai mediator dalam penyembuhan luka. Pada kadar fisiologis, ROS berperan sebagai molekul sinyal yang esensial untuk mengaktifasi respons imun bawaan, menginduksi angiogenesis dan mendorong proliferasi serta migrasi sel. Sebaliknya, akumulasi ROS yang berlebihan dapat meningkatkan produksi protein pro-apoptosis sehingga memperpanjang fase inflamasi dan dapat berujung pada kematian sel dan nekrosis jaringan.³

Ketidakseimbangan redoks ini memiliki konsekuensi klinis yang nyata. Luka kronis yang sebagian besar dipicu oleh lingkungan pro-oksidan persisten di lokasi luka merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi diperkirakan mencapai 1–2% populasi.⁴ Kondisi komorbid seperti diabetes melitus dan obesitas diketahui memperburuk ketidakseimbangan, memperpanjang fase inflamasi dan menghambat regenerasi jaringan.⁵ Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang mekanisme kerja ROS pada setiap fase penyembuhan luka menjadi krusial. Tinjauan literatur ini bertujuan merangkum bukti ilmiah terkini mengenai peran molekuler ROS pada masing-masing proses penyembuhan luka.

Peran ROS pada Fase Hemostasis

Fase hemostasis merupakan respon yang terjadi segera setelah cedera vaskular. Fase ini ditandai dengan vasokonstriksi, aktivasi trombosit dan pembentukan bekuan darah yang menghentikan perdarahan.⁶ Trombosit yang teraktivasi tidak hanya berfungsi membentuk sumbat trombosit tetapi juga melepaskan berbagai mediator biologis termasuk ROS yang berperan dalam memperkuat proses koagulasi. ROS dihasilkan oleh trombosit melalui aktivasi enzim NOX, khususnya isoform NOX1 dan NOX2 yang terdapat di membran plasma trombosit. Ketika trombosit berinteraksi dengan kolagen subendotel yang terpapar akibat kerusakan dinding pembuluh darah, enzim NOX teraktivasi dan memulai produksi ROS yang berupa radikal superoksida secara cepat. Selanjutnya, radikal superoksida ini diubah menjadi bentuk ROS lainnya yaitu H₂O₂ oleh enzim *superoxide dismutase* (SOD) yang kemudian berperan sebagai molekul sinyal dalam memperkuat aktivasi dan agregasi trombosit.⁷

Selain melalui NOX, trombosit juga menghasilkan ROS melalui jalur *cyclooxygenase* (COX). *Cyclooxygenase-1* (COX-1) mengkatalisis pembentukan *thromboxane A2* (TxA₂) dan dalam prosesnya menghasilkan ROS sebagai produk sampingan.⁸ ROS yang dihasilkan pada fase ini juga berperan dalam mengaktifasi jalur pensinyalan *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan *protein kinase C* (PKC) pada trombosit. Jalur ini nantinya menginduksi perubahan bentuk sel, memicu pelepasan komponen granula dan memperkuat proses agregasi trombosit.⁹ Selama hemostasis, trombosit yang teraktivasi juga melepaskan faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor-β* (TGF-β), dan *epidermal growth factor* (EGF).¹⁰ Hal ini menunjukkan bahwa fase hemostasis tidak hanya berperan dalam penghentian perdarahan secara langsung melainkan juga mempersiapkan lingkungan mikro untuk tahap penyembuhan selanjutnya.²

Peran ROS pada Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai segera setelah hemostasis. Neutrofil merupakan sel imun pertama yang bermigrasi ke lokasi luka, diikuti oleh monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag.¹¹ Neutrofil yang teraktivasi menjalankan proses *respiratory burst*, yaitu ledakan konsumsi oksigen yang menghasilkan sejumlah ROS. Dalam proses ini, enzim NOX yang terdapat pada membran fagosom neutrofil mengkatalisis reduksi oksigen menjadi superoksida menggunakan NADPH sebagai donor elektron. Superoksida yang terbentuk kemudian dikonversi menjadi H₂O₂ oleh SOD yang selanjutnya diubah lebih lanjut oleh *myeloperoxidase* (MPO) menghasilkan *hypochlorous acid* (HOCl). HOCl merupakan senyawa bakterisidal yang sangat poten. Mekanisme ini terbukti esensial untuk membersihkan patogen.¹²

Selain fungsi antimikrobanya, ROS juga berperan sebagai molekul sinyal intraseluler yang mengaktifasi jalur transkripsi proinflamasi, terutama *nuclear factor kappa B* (NF-κB). Aktivasi NF-κB oleh ROS terjadi melalui degradasi inhibitornya yaitu IκBα sehingga memungkinkan subunit p65/p50 (heterodimer NF-κB) bermigrasi ke nukleus. Faktor transkripsi ini langsung menginduksi transkripsi gen sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), *interleukin-1β* (IL-1β), dan IL-

6, serta kemokin yang merekrut sel imun ke lokasi cedera.¹³

Produksi dan regulasi ROS pada fase inflamasi juga dipengaruhi oleh aktivitas makrofag. Makrofag tipe M1 yang dipolarisasi oleh *lipopolysaccharides* (LPS) dan *interferon- γ* (IFN- γ) menghasilkan ROS melalui NOX2. Makrofag ini juga memproduksi *nitric oxide* (NO) melalui *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang bersama ROS membentuk spesies nitrogen reaktif yang bersifat sitotoksik. Sebaliknya, makrofag tipe M2 yang berperan dalam aktivitas NOX2 yang lebih rendah dan menghasilkan mediator antiinflamasi. Transisi dari fenotip M1 ke M2 merupakan titik kritis dalam penyembuhan. Ketidakseimbangan redoks yang menyebabkan dominasi M1 berkepanjangan berkontribusi pada kronisitas luka.¹⁴

Peran ROS pada Fase Proliferasi

Setelah fase inflamasi, proses penyembuhan memasuki fase proliferasi yang ditandai oleh re-epitelisasi, angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi. ROS berperan sebagai *second messenger* yang mengaktifkan berbagai jalur sinyal yang mendukung aktivitas seluler pada fase ini.²

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang esensial untuk suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sedang diperbaiki. ROS menginduksi angiogenesis terutama melalui stabilisasi faktor transkripsi *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α). Dalam kondisi normoksik, HIF-1 α dihidroksilasi oleh *prolyl hydroxylase domain* (PHD) dan selanjutnya didegradasi melalui jalur ubiquitin-proteasome. ROS menghambat aktivitas PHD sehingga HIF-1 α terhindar dari degradasi dan bermigrasi ke nukleus sehingga dapat menginduksi transkripsi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *angiopoietin-2* (ANGPT2), dan gen proangiogenik lainnya. VEGF yang dihasilkan kemudian menstimulasi proliferasi dan migrasi sel endotel serta mendorong terbentuknya pembuluh darah baru.^{15,16} Selain menginduksi angiogenesis, ROS juga berperan aktif dalam proses re-epitelisasi

Pada re-epitelisasi, ROS yang dihasilkan oleh NOX mengaktifkan *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) dan PI3K/Akt yang mendorong proliferasi dan migrasi sel.^{1,17}

Keseluruhan proses ini secara kolektif membangun kembali jaringan yang rusak dan mempersiapkan luka untuk memasuki fase *remodeling*.

Peran ROS pada Fase Remodeling

Fase *remodeling* merupakan fase terpanjang dalam penyembuhan luka. Pada fase ini terjadi reorganisasi dan maturasi *extracellular matrix* (ECM).¹⁸ Fibroblas yang bermigrasi ke lokasi luka dipengaruhi oleh sinyal ROS melalui jalur TGF- β yang memediasi diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas.¹⁹ Miofibroblas yang terbentuk menampilkan fenotip kontraktile dan mengekspresikan α -*smooth muscle actin* (α -SMA) yang berperan penting dalam menutup luka. Miofibroblas juga mensintesis dan mendeposisikan kolagen tipe III pada area luka yang kemudian digantikan oleh kolagen tipe I sebagai komponen ECM baru dalam jaringan.²⁰

Selain mengatur diferensiasi fibroblas, ROS pada kadar fisiologis juga berperan dalam menjaga keseimbangan sintesis dan degradasi ECM melalui regulasi aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP). ROS mengaktifkan MMP terutama MMP-2 dan MMP-9 yang mendegradasi komponen ECM dan memfasilitasi pergerakan keratinosit melewati area luka. Aktivitas MMP ini diimbangi oleh *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP) agar degradasi ECM tidak berlebihan.¹⁷

Peningkatan ROS selama proses *remodeling* juga diikuti oleh aktivasi mekanisme pertahanan sel untuk mempertahankan keseimbangan redoks. Sebagai respon protektif terhadap peningkatan ROS, sel mengaktifkan jalur NF-E2-related factor 2 (Nrf2) yang merupakan sistem pertahanan antioksidan utama intraseluler. Dalam kondisi basal, Nrf2 berada di sitoplasma dalam keadaan tidak aktif karena diikat oleh protein *Kelch-like ECH-associated protein 1* (KEAP1) yang menargetkannya untuk degradasi proteasomal. Sistein pada KEAP1 bersifat sangat sensitif terhadap ROS sehingga ketika teroksidasi, ikatan KEAP1-Nrf2 terputus dan Nrf2 bebas bermigrasi ke nukleus. Di nukleus, Nrf2 berikatan dengan *antioxidant response element* (ARE) dan menginduksi ekspresi gen-gen antioksidan yang secara kolektif menurunkan kadar ROS dan melindungi integritas ECM yang sedang mengalami *remodeling*.²¹ Namun ketika beban

oksidatif melebihi kapasitas kompensasi jalur Nrf2, terjadi gangguan keseimbangan redoks yang memicu aktivasi berlebihan jalur transkripsi NF- κ B dan *activator protein 1* (AP-1). Aktivasi ini meningkatkan ekspresi MMP secara tidak terkontrol sehingga menyebabkan degradasi ECM berlebihan dan menghambat proses penyembuhan luka.²² Kondisi ini dapat terjadi pada keadaan patologis seperti diabetes melitus, ketika peningkatan ROS yang persisten menyebabkan gangguan penyembuhan luka.¹

Simpulan

ROS berperan sebagai regulator penting dalam setiap fase penyembuhan luka melalui berbagai jalur molekuler, termasuk NOX, NF- κ B, HIF-1 α , dan Nrf2. Ketidakseimbangan kadar ROS pada kondisi patologis seperti diabetes melitus menyebabkan gangguan regulasi seluler yang menghambat proses penyembuhan dan berkontribusi terhadap terbentuknya luka kronis. Modulasi ROS melalui target spesifik seperti NOX memiliki potensi sebagai strategi terapeutik dalam penanganan gangguan penyembuhan luka.

Daftar Pustaka

1. Ukaegbu K, Allen E, Svoboda K. Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Wound Healing: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Int Wound J*. 2025;22(5).
2. Hunt M, Torres M, Bachar-Wikstrom E, Wikstrom JD. Cellular and Molecular Roles of Reactive Oxygen Species in Wound Healing. *Commun Biol*. 2024;7(1):1534.
3. Polaka S, Katare P, Pawar B. Emerging Ros-Modulating Technologies for Augmentation of the Wound Healing Process. *Acs Omega*. 2022;7(35):30657–30672.
4. Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM. Chronic Wounds. *Nat Rev Dis Prim*. 2022;8(1):50.
5. Lopes FB, Sarandy MM, Novaes RD, Valacchi G, Goncalves RV. Oxinflammatory Responses in the Wound Healing Process: A Systematic Review. *Antioxidants*. 2024;13(7):823.
6. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent Advances in Molecular Mechanisms of Skin Wound Healing and its Treatments. *Front Immunol*. 2024;15:1395479.
7. Cheah LT, Hindle MS, Khalil JS, Duval C, Unsworth AJ, Naseem KM. Platelet Reactive Oxygen Species, Oxidised Lipid Stress, Current Perspectives, and an Update on Future Directions. *Cells*. 2025;14(7):500.
8. Masselli E, Pozzi G, Vaccarezza M, Mirandola P, Galli D, Vitale M, et al. ROS in Platelet Biology: Functional Aspects and Methodological Insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4866.
9. Li P, Ma X, Huang G. Understanding Thrombosis: The Critical Role of Oxidative Stress. *Hematology*. 2024;29(1).
10. Jin P, Pan Q, Lin Y. Platelets Facilitate Wound Healing by Mitochondrial Transfer and Reducing Oxidative Stress in Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2023;2345279.
11. Liu Z, Fang Y. Wound Healing and Signaling Pathways. *Open Life Sci*. 2025;20(1):20251166.
12. Vermot A, Petit-Hartlein I, Smith SME, Fieschi F. NADPH Oxidases (NOX): an Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology. *Antioxidants*. 2021;10(6):890.
13. Han R, Gao J, Wang L. MicroRNA-146a Negatively Regulates Inflammation Via The IRAK1/TRAF6/NF- κ B Signaling Pathway in Dry Eye. *Sci Rep*. 2023;13(1):11192.
14. Perez S, Rius-Perez S. Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: a Redox Perspective. *Antioxidants*. 2022;11(7):1394.
15. Shi Z, Yao C, Shui Y, Li S, Yan H. Research Progress on the Mechanism of Angiogenesis in Wound Repair and Regeneration. *Front Physiol*. 2023;14:1284981.
16. Calvani M, Comito G, Giannoni E, Chiarugi P. Time-Dependent Stabilization of Hypoxia Inducible Factor-1 α by Different Intracellular Sources of Reactive Oxygen Species. *Plos One*. 2012;7(10):E38388.
17. Kandhwal M, Behl T, Singh S. Role of Matrix Metalloproteinase in Wound

- Healing. *Am J Transl Res.* 2022;14(7):4391–4405.
18. Spielman AF, Griffin MF, Parker J, Cotterell AC, Wan DC, Longaker MT. Beyond the Scar: a Basic Science Review of Wound Remodeling. *Adv Wound Care.* 2023;12(2):57–67.
 19. Siedlar AM, Seredenina T, Faivre A. NADPH Oxidase 4 is Dispensable for Skin Myofibroblast Differentiation and Wound Healing. *Redox Biol.* 2023;60:102609.
 20. Gardezabal L, Izeta A. Elastin and Collagen Fibres in Cutaneous Wound Healing. *Exp Dermatol.* 2024;33(3):e15052.
 21. Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules.* 2020;25(22):5474.
 22. Dong Y, Wang Z. ROS-scavenging Materials for Skin Wound Healing: Advancements and Applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1304835.