

Dari O₂ ke ATP: Peran Disfungsi Mitokondria yang Diinduksi Hipoksia dalam Gangguan Metabolik

Shellya Puti Sudesty^{1*}, Rifda El Mahroos², Dwi Widyawati³, Ayu Tiara Fitri¹ Sri Octa Handayani¹
Khorina Fatin Bilqis¹

¹ Departemen Biokimia, Biologi Molekuler, dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, 35145, Indonesia

² Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jawa, Surabaya, East Java, 60294, Indonesia

³ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Serang, Banten, 42124, Indonesia

*Corresponding author:

Name : Shellya Puti Sudesty

Email address : shellyaputisudesty@fk.unila.ac.id

Published : 20-12-2025

Abstrak

Hipoksia merupakan kondisi fisiopatologis yang berperan penting dalam memengaruhi fungsi mitokondria dan berkontribusi terhadap perkembangan gangguan metabolik yang melibatkan berbagai organ. Disfungsi mitokondria akibat hipoksia dipahami sebagai mekanisme utama yang menjembatani gangguan ketersediaan oksigen dengan perubahan bioenergetik seluler, aktivasi respons inflamasi, serta adaptasi metabolik jangka panjang. Tinjauan naratif ini disusun mengikuti pedoman PRISMA dengan pencarian literatur pada basis data PubMed, Scopus, dan ScienceDirect periode 2020–2025. Studi yang memenuhi kriteria inklusi menilai hubungan hipoksia dengan fungsi mitokondria, dinamika mitokondria, stres oksidatif, dan *outcome* metabolik lintas organ. Sebanyak 12 artikel terindeks Scopus diekstraksi dan dianalisis secara kualitatif. Sintesis temuan menunjukkan bahwa hipoksia menurunkan efisiensi fosforilasi oksidatif melalui reprogramming transkripsi yang dimediasi *hypoxia-inducible factor* (HIF), meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif mitokondria, serta mengganggu keseimbangan proses fission–fusion dan mitofagi. Respons mitokondria menunjukkan variasi antar organ, yang ditandai oleh penurunan kapasitas oksidatif dan peningkatan inflamasi pada jaringan adiposa, disfungsi sekresi insulin pada sel β pankreas, akumulasi lipid dan progresi fibrosis pada hati, serta penurunan fungsi kontraktile pada jantung, otot rangka, dan sistem saraf pusat pada kondisi hipoksia kronik. Disfungsi mitokondria yang dipicu oleh hipoksia merupakan mekanisme fundamental dalam patogenesis gangguan metabolik multisistem. Pendekatan terapeutik yang menargetkan jalur HIF, regulasi dinamika dan kualitas mitokondria, serta stimulasi biogenesis mitokondria memiliki potensi translasional, meskipun masih memerlukan validasi klinis yang mempertimbangkan spesifisitas organ dan durasi paparan hipoksia.

Kata Kunci: hipoksia, disfungsi, mitokondria, metabolisme energi, penyakit metabolik.

PENDAHULUAN

Hipoksia merupakan keadaan ketika ketersediaan oksigen jaringan tidak mencukupi kebutuhan metabolik sel, mengganggu fungsi oksigen sebagai akseptor elektron terminal dalam rantai transpor elektron mitokondria, sehingga secara langsung menurunkan kapasitas produksi adenosin trifosfat (ATP) intraseluler (1). Gangguan awal ini mendorong terjadinya pergeseran metabolisme seluler dari fosforilasi oksidatif menuju dominasi jalur glikolitik, suatu bentuk adaptasi energi yang bersifat kompensatorik pada fase akut, namun tidak mampu menopang kebutuhan energi jangka panjang pada jaringan dengan tuntutan metabolik tinggi (2).

Respons hipoksia seluler dikendalikan oleh sensor oksigen, terutama keluarga *hypoxia-inducible factors* (HIF), yang mengoordinasikan program transkripsi mencakup induksi enzim glikolitik, supresi biogenesis mitokondria, serta regulasi protein-protein yang mengontrol dinamika dan kontrol kualitas mitokondria (3). Aktivasi HIF yang disertai perubahan profil metabolik mitokondria, seperti akumulasi suksinat, memicu sinyal *retrograde* menuju nukleus yang memodulasi regulasi epigenetik dan jalur inflamasi, menempatkan hipoksia sebagai stimulus aktif dalam *remodelling* bioenergetik dan imunometabolik, bukan semata-mata defisiensi oksigen (4,5).

Tingkat mitokondria, hipoksia menginisiasi serangkaian respons khas, termasuk penurunan efisiensi fosforilasi oksidatif, peningkatan produksi spesies oksigen reaktif mitokondria, disrupsi keseimbangan proses fusi dan fisi yang dimediasi oleh protein yang secara kolektif menentukan stabilitas dan fungsi populasi mitokondria seluler (6,7). Keseimbangan antara eliminasi mitokondria yang mengalami kerusakan dan pemeliharaan massa mitokondria yang masih fungsional menjadi determinan penting kelangsungan fungsi sel, di mana mitofagi yang terkontrol bersifat protektif, sementara aktivasi berlebihan atau kegagalan biogenesis mitokondria memperberat defisit energi seluler (8,9).

Respon mitokondrial tersebut menampilkan heterogenitas antar organ. Pada jaringan adiposa, hipoksia yang bersifat *depot-specific* menurunkan kapasitas oksidasi lipid dan meningkatkan pembentukan *mitochondrial reactive oxygen species* (mtROS), sehingga memicu respons inflamasi lokal yang berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin (10,11). Pada sel β pankreas, gangguan *coupling* antara metabolisme glukosa dan produksi ATP akibat disfungsi mitokondria mengakibatkan penurunan sekresi insulin (12,13). Di hati, perubahan dinamika dan kontrol kualitas mitokondria memfasilitasi akumulasi lipid hepatoseluler serta aktivasi jalur profibrotik yang mendorong progresi penyakit perlemakan hati yang terkait disfungsi metabolik (14,5). Pada jaringan dengan kebutuhan energi tinggi, seperti jantung dan otot rangka, pola adaptasi mitokondrial yang berbeda, misalnya reorganisasi superkompleks rantai transpor elektron pada miokardium dibandingkan peningkatan proses fisi pada otot rangka akan menentukan apakah hipoksia menghasilkan adaptasi protektif atau justru menurunkan kapasitas kontraktile dan performa metabolik (15,16).

Secara keseluruhan, disfungsi mitokondria yang diinduksi hipoksia berperan dalam inisiasi dan amplifikasi gangguan komunikasi antar-organ melalui mediator metabolik dan sinyal inflamasi, sehingga mempercepat progresi resistensi insulin, disfungsi sel β , serta komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada spektrum penyakit metabolik (13,3). Dari perspektif translasi, kerangka oksigen-mitokondria-ATP mengidentifikasi beberapa target intervensi potensial, termasuk modulasi jalur HIF/*prolyl hydroxylase* (PHD); strategi peningkatan kualitas mitokondria; pemulihan keseimbangan NAD⁺ dan aktivasi PGC-1 α ; serta pendekatan fisiologis seperti latihan fisik dan protokol *hypoxic preconditioning* yang bertujuan mengoptimalkan adaptasi mitokondrial (6,8,9). Namun demikian, variasi temporal paparan (akut versus kronik), spektrum derajat hipoksia, dan perbedaan respons antar-organ menegaskan perlunya kerangka fisiologis terintegrasi guna memastikan pemilihan strategi terapeutik yang kontekstual dan aman (16,17).

Tinjauan naratif ini mengemukakan dan menelusuri jalur dari deteksi oksigen hingga *output* bioenergetik seluler, menguraikan bagaimana perubahan molekuler mitokondria menerjemahkan hipoksia menjadi disfungsi organ-spesifik dan gangguan metabolik sistemik, serta mengevaluasi titik-titik intervensi terapeutik yang paling menjanjikan berdasarkan bukti ilmiah periode 2020–2025 (9,19,4).

METODE

Tinjauan naratif ini disusun mengikuti pedoman PRISMA untuk mensintesis bukti fisiologis mengenai disfungsi mitokondria yang diinduksi hipoksia dalam gangguan metabolik lintas-organ. Pencarian literatur terstruktur dilakukan pada *PubMed*, *Scopus*, dan *ScienceDirect* untuk artikel *peer-review* berbahasa Inggris yang diterbitkan antara Januari 2020-Desember 2025 dengan kombinasi kata kunci terkait *hypoxia*, *mitochondrial dysfunction*, *mitophagy*, *oxidative phosphorylation (OXPHOS)*, dan penyakit metabolik, yang menghasilkan 342 rekaman awal, kemudian setelah penghapusan duplikasi, proses penyaringan judul dan abstrak yang tidak relevan, sehingga 45 artikel masuk tahap penilaian *full-text*, di mana 33 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi (tidak melaporkan parameter mitokondria, tidak melibatkan kondisi hipoksia, atau bersifat editorial/opini), sehingga 12 studi memenuhi seluruh kriteria dan dimasukkan ke dalam ekstraksi data akhir. Data yang diekstraksi mencakup desain dan model penelitian, jenis dan durasi hipoksia (akut, kronik, atau intermitten), metode penilaian hipoksia, parameter mitokondria utama (ATP, OXPHOS, mtROS, dinamika fusi-fisi, dan mitofagi), serta *outcome* fisiologis dan metabolik.

DISCUSSION

Hipoksia berperan sebagai penggerak utama *remodelling* mitokondrial yang menurunkan kapasitas oksidatif seluler dan menimbulkan gangguan bioenergetik yang relevan untuk patogenesis gangguan metabolik (9). Analisis komprehensif menunjukkan pola konsisten berupa penurunan OXPHOS dan produksi ATP, peningkatan spesies oksigen reaktif mitokondrial (mtROS), serta disrupsi homeostasis dinamika mitokondria (fusi-fisi) dan mitofagi, yang secara kolektif menentukan apakah respons seluler bersifat adaptif atau berkembang menjadi maladaptasi energi kronik (9,20).

Jalur Hipoksia-HIF-Mitokondria dalam *Remodelling* Bioenergetik Seluler

Hipoksia memicu serangkaian perubahan bioenergetik awal yang dimulai dari berkurangnya ketersediaan oksigen sebagai akseptor elektron terminal pada rantai transpor elektron, sehingga menurunkan efisiensi fosforilasi oksidatif (OXPHOS) dan mengurangi keluaran ATP seluler. Tidak hanya menurunkan ATP absolut tetapi juga mengubah rasio ADP/ATP dan redoks *intramitochondrial* yang menjadi sinyal sentral untuk *remodelling* seluler berikutnya (3). *Reprogramming* transkripsi yang dimediasi faktor induksi hipoksia (HIF) mengalihkan jaringan dari metabolisme oksidatif ke jalur glikolitik dengan menurunkan ekspresi gen-gen biogenesis mitokondria (mis. PGC-1 α , NRF1) dan menyesuaikan komposisi rantai pernapasan, sehingga selama paparan hipoksia kronik populasi mitokondria menjadi lebih sedikit, lebih fragmen, dan relatif kurang efisien dalam produksi ATP per-oksigen molekuler (17,3,21). Interaksi antara HIF-signaling dan regulasi epigenetik memperpanjang efek ini. Modifikasi epigenetik pada promotor gen mitokondria dan perubahan epitranskriptomik mendorong pola ekspresi yang mempertahankan fenotip mitokondria yang disfungsi bahkan setelah periode fluktuatif dari hipoksia, sehingga menjelaskan persistensi defisit bioenergetik pada kondisi kronis (2).

Perubahan metabolit mitokondrial merupakan mediator kunci dari sinyal *retrograde* hipoksia ke inti sel dan sistem imun. Akumulasi sukkinat akibat terhambatnya siklus *Tricarboxylic Acid Cycle (TCA)* pada kondisi hipoksia memfasilitasi stabilisasi HIF dan bertindak sebagai ligan/metabolit *signaling* yang mengaktifasi jalur inflamasi serta menghambat dioxygenase yang mengatur pola metilasi dan demetilasi histon, sehingga metabolit ini menghubungkan disfungsi

respirasi dengan perubahan epigenetik dan respons inflamasi yang berlarut (20,17,22). Pada level bioenergetik, akumulasi sukkinat juga mendorong *reverse electron transport* yang meningkatkan generasi mtROS di kompleks I, memperburuk stres oksidatif mitokondrial dan merusak komponen kritis seperti mtDNA dan lipid membrane. Ini merupakan proses yang memicu siklus umpan balik pro-inflamasi dan memperdalam disfungsi OXPHOS (3,9,23).

Remodelling dinamika mitokondria dengan peningkatan *fission* yang dimediasi DRP1, serta modulasi fusi melalui Mfn/OPA1 adalah respon struktural yang menyeimbangkan antara kebutuhan untuk mengisolasi organel sel yang rusak dan kebutuhan mempertahankan jaringan fungsional mitokondria. Jalur mitofagi (PINK1/Parkin) dan *reseptor-mediated clearance* (BNIP3, FUNDC1) diaktifkan untuk membersihkan mitokondria yang terdepolarisasi, sehingga pada fase akut tindakan ini bersifat protektif dengan mengurangi ROS dan mempertahankan jaringan fungsional (6,8,24). Namun jika stres hipoksia bersifat persisten atau sinyal mitofagi tidak terkoordinasi, penghapusan mitokondria dapat melampaui biogenesis dan menimbulkan kehilangan massa mitokondria fungsional yang nyata, menghasilkan penurunan kapasitas OXPHOS yang menetap dan defisit ATP kronis. Fenomena ini teramati pada jaringan metabolik seperti adiposa dan hepatik pada studi eksperimental dan klinis (8,20).

Mekanisme molekuler yang menghubungkan HIF dengan dinamika mitokondria mencakup regulasi ekspresi gen serta modifikasi fungsi protein; misalnya, data eksperimental menunjukkan bahwa HIF-1 α dapat meningkatkan ekspresi regulator *fission* melalui jalur epitranskriptomik (seperti *METTL3-mediated m6A* yang mempengaruhi stabilitas mRNA Drp1), sehingga mendukung fragmentasi mitokondria yang berkorelasi dengan peningkatan mtROS dan aktivasi *inflammasome* pada jaringan target (2,4).

Selain itu, hipoksia memicu perubahan komposisi subunit pada kompleks respirasi mitokondria, yaitu komponen penyusun rantai transpor elektron *electron transport system* (ETS), serta menyebabkan disorganisasi superkompleks ETS yang normalnya berfungsi untuk mengoptimalkan transfer elektron antar kompleks. Perubahan struktural ini mengganggu aliran elektron yang efisien, sehingga meningkatkan kebocoran elektron dari kompleks respirasi, terutama pada kompleks I dan III. Elektron yang bocor tersebut bereaksi dengan oksigen residu di dalam mitokondria dan menghasilkan mtROS dalam jumlah berlebih. Peningkatan mtROS selanjutnya memperberat kerusakan struktur dan fungsi mitokondria melalui oksidasi lipid membran, protein, dan DNA mitokondria, yang pada akhirnya dapat mengaktifkan jalur kematian sel, baik melalui mekanisme apoptosis maupun kematian sel terprogram lainnya, apabila kapasitas adaptif dan mekanisme protektif sel tidak lagi memadai (9,18).

Konsekuensi fungsional dari peningkatan mtROS meliputi aktivasi kompleks inflamasi seperti NLRP3, oksidasi protein kunci dalam metabolisme, dan kerusakan mtDNA yang menurunkan kemampuan mitokondria untuk memperbaharui komponen respirasi, oleh karena itu, intervensi yang secara eksperimental mengurangi akumulasi sukkinat atau menstabilkan struktur superkompleks ETS telah terbukti mengurangi produksi mtROS, memperbaiki OCR dan ATP, dan menurunkan tanda-tanda cedera jaringan pada model hipoksia, menunjukkan target terapeutik potensial pada titik metabolit-mitokondria-ROS (15,20,22).

Respons Mitokondrial Lintas-Organ dan Konsekuensi Metabolik

Hipoksia pada jaringan adiposa terutama pada *visceral adipose tissue* (VAT) menurunkan oksidasi asam lemak mitokondrial melalui penurunan ekspresi jalur fosforilasi oksidatif dan enzim utama β -oksidasi, sehingga kapasitas oksidatif lokal berkurang dan lipid intraseluler terakumulasi,

meningkatkan substrat untuk peroksidasi lipid (10). Penurunan kapasitas oksidatif ini disertai dengan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif mitokondria (mtROS) yang bertindak sebagai sinyal proinflamasi. Spesies oksigen reaktif mitokondria (mtROS) mengaktivasi *Nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) dan inflammasome sehingga merangsang pelepasan sitokin proinflamasi (19). Di tingkat molekuler, sinyal hipoksik terkait obesitas memicu perubahan epigenetik pada gen-gen pengatur biogenesis mitokondria, seperti promotor PGC-1 α dan NRF1, yang melalui metilasi dan modifikasi histon menetapkan pola ekspresi jangka panjang dan menurunkan ATP basal seluler pada stroma adiposa manusia (2,11). Konsekuensinya, kombinasi penurunan OXPHOS, peningkatan mtROS, dan remodelling epigenetik mengganggu sinyal insulin lokal dan sekresi adipokin sehingga memfasilitasi resistensi insulin sistemik melalui jalur inflamasi dan mekanisme lipotoksitas (10,25).

Sel β pankreas mengandalkan fosforilasi oksidatif untuk mengubah peningkatan glukosa menjadi rasio ATP/ADP yang akan menutup saluran kalsium sensitif ATP (K-ATP), menyebabkan depolarisasi membran, masuknya ion Ca²⁺, dan akhirnya eksositosis insulin. Hipoksia menurunkan rasio ATP/ADP intraseluler dan memutus *coupling* glukosa-ATP sehingga menurunkan sekresi insulin segera (26). Pada tingkat transkripsi, faktor-faktor yang diinduksi HIF meningkatkan ekspresi represor yang menekan faktor sekresi penting, sehingga disfungsi metabolik akut juga terjadi *remodelling* program transkripsi yang mempercepat kerusakan β -sel secara kronik (3,12). Selain itu, hipoksia meningkatkan stres oksidatif dan memicu mitofagi yang tidak terkoordinasi pada sel β , mengurangi massa mitokondria fungsional dan menurunkan kemampuan pemulihan metabolik sel setelah beban glukosa (9).

Hipoksia pada hepatosit menekan jalur β -oksidasi dan oksidasi asam lemak mitokondrial melalui *downregulation* enzim kunci dan gangguan biogenesis mitokondria, sehingga terjadi akumulasi lipid intraseluler yang memicu lipotoksik (3,14). Ketika siklus asam trikarboksilat (TCA) terhambat, konsentrasi suksinat meningkat. Suksinat memperkuat stabilisasi HIF sekaligus berfungsi sebagai molekul sinyal proinflamasi yang mengaktivasi makrofag Kupffer dan jalur profibrotik, mendorong transisi steatosis menuju steatohepatitis non-alkoholik dan fibrosis (3,20,24). Disfungsi mitofagi memperburuk akumulasi mitokondria rusak dan peningkatan ROS hepatoseluler, memicu sinyal kematian sel dan aktivasi sel stellata yang menghasilkan matriks ekstraseluler. Mekanisme ini merupakan mekanisme yang mengaitkan disfungsi mitokondria hipoksik dengan progresi penyakit hati metabolik (3,14).

Organ-organ dengan proses metabolisme yang tinggi menunjukkan respons adaptif awal berupa reorganisasi dan *remodelling* superkompleks rantai transpor elektron untuk mempertahankan efisiensi aliran elektron dan mempertahankan produksi ATP saat oksigen terbatas (15). Namun, paparan hipoksia yang berkepanjangan mengarah pada peningkatan fragmentasi mitokondria melalui aktivasi DRP1, penurunan kapasitas respirasi yang dapat diukur sebagai penurunan *oxygen consumption rate* (OCR), dan peningkatan produksi mtROS. Perubahan-perubahan ini berkontribusi pada penurunan kontraktilitas miokard dan kapasitas kerja otot rangka (9,16). Selain itu, gangguan mekanisme *quality control* mitokondria, termasuk *clearing* mitokondria rusak yang tidak memadai dapat mengakibatkan kegagalan adaptasi seluler, fenomena yang diamati pada model hipobarik dan hipoksik kronik (15,16).

Kerentanan neuron terhadap hipoksia berakar pada kebutuhan energi tinggi dan keterbatasan kapasitas glikolitik. Hipoksia menyebabkan akumulasi suksinat dan disfungsi kompleks respirasi yang meningkatkan produksi mtROS dan menginduksi kematian neuron melalui jalur apoptosis

dan nekrosis (5,27). Bukti dari model neonatal menunjukkan bahwa modulasi akumulasi suksinat dapat mengurangi cedera neuronal dan memperbaiki outcome neurologis, menegaskan peran

Implikasi terapeutik dan strategi intervensi

Intervensi sebagai upaya memutus hubungan kausal antara hipoksia dan disfungsi mitokondria dapat dikelompokkan ke dalam beberapa strategi mekanistik yang saling melengkapi. Pertama, modulasi pensinyalan hipoksik melalui *hypoxia-inducible factor* (HIF) dan *prolyl hydroxylase domain enzymes* (PHD) untuk mengarahkan program transkripsi menuju respons adaptif atau mengurangi efek maladaptif. Modulasi HIF memberikan peluang untuk mengarahkan respons transkripsi hipoksik ke arah yang menguntungkan jaringan atau untuk menekan jalur yang bersifat maladaptif, tergantung pada konteks organ dan fase penyakit. Intervensi yang menargetkan HIF atau enzim PHD dapat menormalkan ekspresi gen yang mengatur biogenesis mitokondria, dinamika mitokondria, dan komponen jalur metabolik sehingga mengurangi pergeseran berlebihan menuju glikolisis yang merugikan jaringan yang bergantung pada oksidatif fosforilasi. Dalam implementasi translasi, pendekatan ini harus disesuaikan secara kontekstual, misalnya stabilisasi HIF dapat bermanfaat sebagai strategi *preconditioning* pada jaringan iskemik akut, sedangkan penghambatan sebagian aktivitas HIF mungkin diperlukan bila HIF memediasi *remodelling* kronik yang menekan biogenesis mitokondria pada hati atau jaringan adiposa (2,3,4).

Kedua, menata ulang keseimbangan proses fusi dan fisi serta menormalkan mitofagi merupakan strategi rasional karena keduanya menentukan *pool* mitokondria yang fungsional. Regulasi jalur PINK1 (*PTEN-induced kinase 1*)/Parkin (*E3 ubiquitin ligase*) serta *receptor-mediated mitophagy* seperti BNIP3 (*BCL2/adenovirus E1B 19-kDa-interacting protein 3*) dan FUNDC1 (*FUN14 domain containing 1*) dapat meningkatkan pembersihan mitokondria yang rusak tanpa menyebabkan kehilangan massa mitokondria fungsional apabila diatur secara tepat. Data pra-klinis menunjukkan bahwa intervensi temporal pada jalur-jalur ini menurunkan produksi mtROS, memulihkan *oxygen consumption rate* (OCR), dan memperbaiki fenotip metabolik pada model penyakit terkait hipoksia. Prinsip translasi klinis menuntut pendekatan yang spasial-temporal, yaitu terapi yang merangsang mitofagi pada jaringan dengan akumulasi mitokondria rusak, misalnya hepatosit pada NASH, berbeda dari strategi yang membatasi mitofagi berlebihan pada sel β pankreas yang kehilangan massa mitokondria fungsional (3,6,8).

Ketiga, aktivasi jalur biogenesis, khususnya poros PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*), SIRT1/3 (*sirtuins*) dan peningkatan *pool* NAD⁺ (*nicotinamide adenine dinucleotide*), merupakan pendekatan untuk memulihkan jumlah dan kapasitas mitokondria sehingga jaringan mampu memenuhi kebutuhan ATP setelah insult hipoksik. Tinjauan bukti menunjukkan bahwa induksi PGC-1 α meningkatkan ekspresi komponen ETS dan memperbaiki parameter respirasi mitokondria. Kombinasi strategi yang juga mengurangi mtROS cenderung menghasilkan perbaikan yang lebih stabil. Implementasi klinis mensyaratkan penggunaan biomarker yang reliabel dan parameter respirometri biopsy untuk mengidentifikasi subkelompok pasien yang paling mungkin memperoleh manfaat dari intervensi ini (9,17,28,29).

Keempat, intervensi yang menargetkan metabolit spesifik untuk menekan sinyal proinflamasi, contohnya suksinat. Karena akumulasi suksinat berfungsi sebagai mediator retrograd yang memperkuat stabilisasi HIF serta menginduksi respons inflamasi melalui berbagai jalur, menurunkan akumulasi suksinat atau memodifikasi jalur metaboliknya merupakan strategi pragmatis untuk memutus loop metabolit-HIF-inflamasi. Bukti pra-klinis menunjukkan bahwa pengurangan suksinat menurunkan mtROS yang dihasilkan oleh *reverse electron transport* (RET),

mengurangi cedera jaringan pasca-hipoksia, menekan aktivasi *inflammasome*, dan memperbaiki fungsi mitokondria. Namun intervensi semacam ini memerlukan pendekatan metabolomik yang terukur dan evaluasi keamanan jangka panjang karena suksinat juga memiliki peran fisiologis penting di banyak jaringan (9,20,22,30).

Kelima, pendekatan fisiologis nonfarmakologis yang mempromosikan adaptasi mitokondrial terkoordinasi, seperti program latihan terstruktur dan protokol *hypoxic preconditioning*. Latihan terstruktur serta protokol *hypoxic preconditioning* memperlihatkan bukti konsisten dalam meningkatkan koordinasi antara mitophagy dan biogenesis serta mengurangi mtROS pada model hewan dan beberapa uji klinis kecil pada manusia. Mekanisme yang diusulkan meliputi induksi PGC-1 α , peningkatan kapasitas sistem antioksidan mitokondrial, dan adaptasi superkompleks ETS yang meningkatkan efisiensi aliran elektron. Karena pendekatan ini relatif aman dan dapat diintegrasikan ke dalam program pencegahan atau rehabilitasi, diperlukan uji klinis terstandarisasi untuk menentukan parameter dosis, termasuk frekuensi, intensitas, dan durasi, serta mengukur hasil bioenergetik yang bermakna (8,15,26,29).

Meskipun banyak strategi menunjukkan potensi pada model pra-klinis, tantangan utama dalam translasi mencakup heterogenitas respons antar-organ, kurangnya biomarker *in vivo* yang distandarisasi untuk mendeteksi hipoksia jaringan dan kualitas mitokondria, serta variabilitas durasi dan intensitas paparan hipoksia pada populasi klinis. Selain itu, risiko efek *off-target* dari modulasi HIF atau jalur mitofagi harus dievaluasi secara sistematis (3,13,17).

Pendekatan kombinasi yang seimbang dengan tujuan utama untuk meredam sinyal proinflamasi metabolit seperti suksinat, memulihkan *pool* mitokondria fungsional melalui rangkaian biogenesis dan kontrol mitofagi, dan memanfaatkan intervensi fisiologis seperti latihan atau *hypoxic preconditioning* sebaiknya diuji dalam kerangka uji klinis terintegrasi dengan *endpoint* bioenergetik yang distandarisasi (misalnya respirometri, rasio NAD⁺/NADH, dan biomarker ROS) sebelum dilaksanakan secara luas dalam praktik klinis (8,9,20,29).

KESIMPULAN

Hipoksia merupakan determinan utama gangguan bioenergetik seluler yang menjembatani penurunan ketersediaan oksigen dengan disfungsi mitokondria dan berkurangnya kapasitas produksi ATP lintas-organ. Paparan hipoksia, terutama dalam konteks kronik, memicu *reprogramming* metabolik yang dimediasi faktor respons hipoksia, meningkatkan stres oksidatif mitokondria, serta mengganggu keseimbangan dinamika mitokondria dan mitofagi, sehingga secara kolektif menurunkan efisiensi fosforilasi oksidatif dan mengganggu homeostasis energi seluler. Dampak fisiopatologisnya bersifat sistemik dan melibatkan jaringan adiposa, pankreas, hati, serta organ dengan kebutuhan energi tinggi seperti jantung, otot rangka, dan sistem saraf.

Respons mitokondria terhadap hipoksia berada pada spektrum adaptif hingga maladaptif yang ditentukan oleh intensitas, durasi, dan konteks jaringan, yang menjelaskan heterogenitas luaran metabolik yang diamati secara eksperimental dan klinis. Temuan ini menegaskan mitokondria sebagai simpul sentral patogenesis gangguan metabolik sekaligus target terapeutik potensial, dengan implikasi bahwa pengembangan intervensi di masa mendatang harus berbasis ambang fisiologis, spesifik organ, dan didukung oleh studi longitudinal manusia dengan pengukuran hipoksia jaringan serta fungsi mitokondria secara *in situ* untuk menjamin efektivitas dan keamanan translasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-gutierrez G, Koga K, Rossana P V. Preeclampsia. 2023;0123456789:1–22.
2. Verlohren S, Dröge L antonia. Expert Review The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226(2):S1048–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.046>
3. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B, Einstein A. Mini-Review Preeclampsia : Updates in Pathogenesis , Definitions , and Guidelines. 2016;(6):1–12.
4. Andrus SS, Wolfson AB. Communications : OB / GYN POSTPARTUM PREECLAMPسيا OCCURRING AFTER RESOLUTION OF. *JEM* [Internet]. 2010;38(2):168–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.04.039>
5. Sa S, Machmud R, Ocviyanti D. Collaborative Intervention Assistance Model in An Effort to Increase the Quality of Pregnant Women Services to Reduce Maternal Mortality in Padang City. 2024;8(2):667–73.
6. Utami SM, Handayani F, Hidayah M, Wulandari RD. Ecological Analysis of Preeclampsia / Eclampsia Case in Sidoarjo Regency , Indonesia , 2015-2019. 2020;14(4):2015–9.
7. Id LC, Contreras D, Id S, Cornwell K. Understanding the determinants of maternal mortality : An observational study using the Indonesian Population Census. 2019;1–18.
8. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia : Risk Factors , Diagnosis , Management , and the Cardiovascular Impact on the O ff spring. 2019;1–22.
9. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology : Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs. 2021;
10. Zheng W fei, Zhan J, Chen A, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia. 2019;51(November).
11. Kandungan P, Dan L, Pada L, Badan B, Gabus I. PENENTUAN KANDUNGAN LEMAK DAN KOMPOSISI ASAM-ASAM LEMAK PADA BAGIAN BADAN IKAN GABUS (*Channa striata*) BUDIDAYA DAN LIAR. 2019;12(1):26–32.
12. Shukla V, Parvez S, Fatima G, Singh S, Magomedova A, El- G, et al. Micronutrient interactions : Magnesium and its synergies in maternal – fetal health. 2024;(April):6913–28.
13. Zhang H. Elevated Risk of Preeclampsia in Obese Pregnancies : The Interaction Between Metabolic Dysregulation and Placental Dysfunction. 2025;0:109–14.
14. Sasan SB, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybord E. The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. 2017;2017.
15. Perry A, Stephanou A, Rayman MP. Dietary factors that affect the risk of pre- - eclampsia. 2022;
16. Khadangi F. Critical Review Vitamin E – The Next 100 Years. 2018;1–5.
17. Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. 2000;93:37–9.
18. Profil P, Dan L, Soluble K, Pasien E selectin A, Dengan O obese DANU normoweight, Mellitus D, et al. LIPID PROFILE AND SOLUBLE E-SELECTIN LEVELS DIFFERENCES BETWEEN TYPE 2 DIABETES MELLITUS OVERWEIGHT-OBESE AND UNDER-NORMOWEIGHT PATIENTS. 2022;14(2):147–57.
19. Natalia A, Nugraheni S, Nugraheni SA, Lisnawati N. M k m i. 2020;322–30.
20. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, Groot CJM De, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. 2016;999–1011.
21. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker C, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. 2017;1–13.
22. Matin M, Mörgelin M, Stetefeld J, Schermer B, Brinkkoetter PT, Benzing T, et al. Original Article Growth Factor) and PlGF (Placental Growth Factor) Variants for Specific Adsorption of sFlt-1 to Restore Angiogenic Balance in Preeclampsia. 2020;1–9.
23. Laganà AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early serum markers of preeclampsia :

- are we stepping forward ? 2015;7058(November).
24. Sun L, Shi M, Wang J, Han X, Wei J, Huang Z, et al. Inducing Abnormal Trophoblast Migration and. 2024;(July):1524–36.
 25. Dssursuldwh O, Fduh S, Revhuydwlrq Z, Rxwfrphv S, Pruelglw VP, Pru DQG. Hypertension in Pregnancy. 2013;122(5):1122–31.
 26. Majed BH, Khalil RA. Molecular Mechanisms Regulating the Vascular Prostacyclin Pathways and Their Adaptation during. 2012;64(3):540–82.
 27. Brosnihan KB, Merrill DC, Yamaleyeva LM, Chen K, Neves L, Joyner J, et al. Longitudinal study of angiotensin peptides in normal and preeclamptic pregnancy. 2023;69(2):410–9.
 28. Gebreyohannes RD, Abdella A, Ayele W, Eke AC. Association of dietary calcium intake , total and ionized serum calcium levels with preeclampsia in Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04005-y>
 29. Parham P. NK Cells and Trophoblasts : Partners in Pregnancy *The Journal of Experimental Medicine*. 2004;200(8):951–5.
 30. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Hospital MG, Sciences B, et al. Preeclampsia : pathogenesis , novel diagnostics and therapies. 2020;15(5):275–89.
 31. Zwertbroek E, Bernardes T, Mol BW, Battersby C, Koopmans C, Broekhuijsen K, et al. Planned delivery or expectant management in preeclampsia : an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;227(2):218-230.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.034>
 32. Dasari H, Hammache M, Deveaux- B, Foroutan F, Hales L, Bourgeois S, et al. Risk predictors of severe adverse eclampsia : a maternal outcomes in pre- - systematic review and meta- - analysis protocol. 2025;1–6.
 33. Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia [version 1 ; referees : 2 approved]. 2018;7:1–8.