

# Adaptasi dan Maladaptasi Fisiologis terhadap Paparan Chronic Intermittent Hypoxia: Integrasi Mekanisme Molekuler dan Respons Multi-Organ

Shellya Puti Sudesty<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

## Abstrak

Paparan chronic intermittent hypoxia (CIH) merupakan kondisi fisiologis yang ditandai oleh siklus hipoksia–reoksigenasi berulang, yang banyak dijumpai pada gangguan seperti obstructive sleep apnea dan memiliki implikasi luas terhadap fungsi multi-organ. Meskipun telah banyak diteliti, efek CIH masih menunjukkan heterogenitas yang signifikan, dengan laporan yang mengindikasikan baik respons adaptif maupun maladaptif. Oleh karena itu, kajian ini bertujuan untuk mensintesis bukti ilmiah terkini mengenai mekanisme molekuler dan respons fisiologis multi-organ terhadap paparan CIH. Penelitian ini menggunakan pendekatan literature review dengan strategi pencarian sistematis pada basis data PubMed, Scopus, dan ScienceDirect untuk periode 2020–2026. Proses seleksi mengikuti alur PRISMA secara naratif, dengan total 38 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara kualitatif, termasuk 12 studi utama yang disintesis secara mendalam. Analisis dilakukan dengan pendekatan tematik yang mencakup mekanisme molekuler dan respons organ-spesifik. Hasil menunjukkan bahwa CIH menginduksi spektrum respons fisiologis yang bergantung pada intensitas dan durasi paparan. Mekanisme adaptif melibatkan aktivasi jalur hypoxia-inducible factor (HIF), peningkatan kapasitas antioksidan, angiogenesis, dan reprogramming metabolik. Sebaliknya, paparan yang lebih berat memicu stres oksidatif kronis, inflamasi, disfungsi mitokondria, serta aktivasi jalur apoptosis. Pada tingkat organ, CIH berkontribusi terhadap disfungsi kardiovaskular, cedera ginjal, gangguan metabolik hepatic, dan neuroinflamasi. Secara keseluruhan, temuan menunjukkan bahwa efek CIH berada dalam suatu spektrum adaptasi–maladaptasi yang kompleks dan dipengaruhi oleh parameter paparan serta konteks biologis. Kajian ini menyoroti adanya kesenjangan penelitian terkait standarisasi protokol CIH dan integrasi lintas mekanisme molekuler serta respons multi-organ. Pendekatan integratif diperlukan untuk meningkatkan pemahaman fisiologis dan relevansi klinis dari paparan CIH.

**Kata Kunci:** fisiologi hipoksia, hipoksia intermiten kronis, mekanisme molekuler, respons multi-organ, stres oksidatif

## Physiological Adaptations and Maladaptations to Chronic Intermittent Hypoxia Exposure: Integration of Molecular Mechanisms and Multi-Organ Responses

### Abstract

Chronic intermittent hypoxia (CIH) is a physiological condition characterized by repetitive cycles of hypoxia and reoxygenation, commonly observed in disorders such as obstructive sleep apnea, and associated with widespread multi-organ effects. Despite extensive investigation, the biological impact of CIH remains highly heterogeneous, with evidence supporting both adaptive and maladaptive responses. Therefore, this review aims to synthesize current evidence on the molecular mechanisms and multi-organ physiological responses to CIH exposure. This study employed a literature review approach with a systematic search strategy across PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases covering the period from 2020 to 2026. The selection process followed a narrative PRISMA framework, resulting in 38 eligible articles included in qualitative synthesis, with 12 core studies analyzed in depth. Data were synthesized using a thematic approach focusing on molecular mechanisms and organ-specific responses. The findings indicate that CIH induces a spectrum of physiological responses depending on exposure intensity and duration. Adaptive mechanisms include activation of hypoxia-inducible factor (HIF) signaling, enhanced antioxidant capacity, angiogenesis, and metabolic reprogramming. In contrast, prolonged or severe exposure leads to chronic oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, and activation of apoptotic pathways. At the organ level, CIH contributes to cardiovascular dysfunction, renal injury, hepatic metabolic disturbances, and neuroinflammation. Overall, CIH effects exist along a continuum between adaptation and maladaptation, influenced by exposure parameters and biological context. This review highlights critical research gaps, particularly in the lack of standardized CIH protocols and insufficient integration of molecular and multi-organ responses. Future integrative approaches are essential to advance physiological understanding and clinical translation of CIH.

**Keyword:** chronic intermittent hypoxia, hypoxia physiology, molecular mechanisms, multi-organ response, oxidative stress

Korespondensi: Shellya Puti Sudesty, Alamat Jl. Prof. Dr. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, Hp 081272818931, e-mail: [shellyaputisudesty@fk.unila.ac.id](mailto:shellyaputisudesty@fk.unila.ac.id)

## Pendahuluan

*Obstructive sleep apnea* (OSA) merupakan salah satu bentuk sleep-disordered breathing yang paling sering dijumpai, dan berhubungan dengan episode obstruksi jalan napas berulang yang menghasilkan hipoksia intermiten berulang selama tidur.<sup>1,2</sup> Dalam konteks fisiologi, pola hipoksia berulang inilah yang menjadi dasar penting bagi kajian *chronic intermittent hypoxia* (CIH), karena paparan tersebut bukan hanya mencerminkan gangguan respirasi, tetapi juga memicu respons sistemik yang memengaruhi banyak organ.<sup>3,4</sup>

*Chronic Intermittent Hypoxia* (CIH) menarik perhatian karena efek biologisnya tidak bersifat tunggal; pada kondisi tertentu ia dapat memicu adaptasi protektif, tetapi pada kondisi lain justru menimbulkan kerusakan kronis. *Intermittent hypoxia conditioning* telah dilaporkan dapat meningkatkan ketahanan multi-organ melalui penurunan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis, sedangkan paparan CIH yang lebih berat cenderung mendorong patologi vaskular, metabolik, dan neurologis.<sup>4,5</sup> Dengan demikian, CIH perlu dipahami sebagai stimulus fisiologis yang berada pada spektrum adaptasi–maladaptasi, bukan sebagai fenomena yang selalu merugikan atau selalu menguntungkan.<sup>3,5</sup>

Secara metodologis dan konseptual, literatur CIH masih menghadapi tantangan besar berupa heterogenitas istilah, model, dan parameter paparan. Panza et al. (2023) menegaskan bahwa istilah *intermittent hypoxia* sering digunakan untuk konteks yang berbeda, sehingga mengaburkan perbedaan antara paparan yang bersifat terapeutik dan paparan yang bersifat patofisiologis. Heterogenitas ini juga terlihat pada variasi durasi siklus, intensitas desaturasi, jumlah episode hipoksia, dan total lama paparan, yang pada akhirnya menghasilkan keluaran fisiologis yang tidak selalu sebanding antarstudi.<sup>5,6</sup>

Dari sisi mekanisme molekuler, jalur *hypoxia-inducible factor* (HIF) merupakan salah satu pusat regulasi paling penting dalam respons terhadap CIH. Aktivasi HIF dapat mendorong angiogenesis, perubahan metabolisme energi, dan adaptasi terhadap keterbatasan oksigen, tetapi aktivasi yang

menetap juga dapat memperkuat aktivitas simpatis dan meningkatkan tekanan darah.<sup>5,7</sup> Selain itu, CIH juga meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), mengganggu homeostasis redoks, dan memicu inflamasi serta disfungsi mitokondria, sehingga ROS berperan sebagai penghubung utama antara stimulus hipoksia dan kerusakan seluler.<sup>8,9,10</sup>

Pada tingkat organ, bukti terkini menunjukkan bahwa sistem kardiovaskular dan ginjal merupakan target yang sangat sensitif terhadap CIH. Review terbaru menyatakan bahwa CIH dapat memicu hipertensi, disfungsi endotel, dan gangguan renal perfusion melalui interaksi antara stres oksidatif, aktivasi simpatis, dan gangguan regulasi vaskular.<sup>11,12</sup> Temuan eksperimental juga menunjukkan bahwa CIH mengganggu perfusi ginjal dan menurunkan oksigenasi jaringan, sehingga kompensasi hemodinamik tidak selalu berarti proteksi struktural.<sup>13</sup> Pada pembuluh darah, CIH juga dikaitkan dengan cedera endotel melalui penurunan NAD<sup>+</sup> biosynthesis dan disfungsi mitokondria, yang memperkuat peran jalur redoks dalam kerusakan vaskular.<sup>8,10</sup>

Pada organ hati, CIH menunjukkan respons yang sangat kontekstual. Beberapa studi melaporkan bahwa CIH berhubungan dengan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, inflamasi, dan senescence hepatik, terutama pada model dengan gangguan metabolik dasar.<sup>9,14</sup> Namun, studi lain menunjukkan bahwa normalisasi oksigen atau kondisi paparan tertentu justru dapat memicu metabolic reprogramming dan memperbaiki profil metabolik hati, yang menegaskan bahwa efek CIH pada hepar sangat dipengaruhi oleh konteks biologis dan jenis cedera yang menyertai.<sup>15</sup> Pada sistem saraf, CIH juga dilaporkan meningkatkan permeabilitas *blood-brain barrier* (BBB), aktivasi glia, neuroinflamasi, dan apoptosis neuron, meskipun pada model tertentu *intermittent hypoxia* justru dapat meningkatkan angiogenesis fungsional dan memperbaiki mikrosirkulasi serebral.<sup>16,17,18</sup>

Selain itu, bukti seluler menunjukkan bahwa respons terhadap CIH bersifat spesifik terhadap tipe sel dan jaringan. Analisis transkriptom pada batang otak memperlihatkan

bahwa neuron dan oligodendrosit merespons CIH secara berbeda, terutama pada jalur sinyal yang terkait transmisi sinaptik, inflamasi, dan stres oksidatif.<sup>19</sup> Temuan ini penting karena menunjukkan bahwa CIH tidak dapat disederhanakan sebagai satu respons jaringan yang homogen, melainkan sebagai kumpulan respons spesifik yang bergantung pada jenis sel, organ, dan durasi paparan.<sup>18,19</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian ini diperlukan untuk mensintesis bukti terkini mengenai adaptasi dan maladaptasi fisiologis akibat paparan CIH dalam kerangka mekanisme molekuler dan respons multi-organ. Fokus kajian ini adalah mengintegrasikan bukti tentang peran HIF, stres oksidatif, inflamasi, disfungsi mitokondria, angiogenesis, serta perubahan fungsi organ agar spektrum adaptasi–maladaptasi CIH dapat dipahami secara lebih utuh dan fisiologis.<sup>4,5,10</sup> Dengan demikian, review ini diharapkan dapat menjawab celah utama literatur, yaitu belum adanya sintesis yang benar-benar menghubungkan mekanisme molekuler dengan respons multi-organ secara komprehensif dalam konteks CIH.<sup>4,6,11</sup>

## Metode

Penelitian ini menggunakan pendekatan literature review naratif untuk mengkaji secara komprehensif adaptasi dan maladaptasi fisiologis akibat paparan hipoksia intermiten kronis, dengan penekanan pada mekanisme molekuler dan respons multi-organ. Pendekatan ini dipilih untuk memungkinkan integrasi berbagai temuan empiris dan konseptual dari beragam desain penelitian dalam satu kerangka fisiologis yang koheren.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis namun fleksibel pada beberapa basis data ilmiah utama, yaitu *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci seperti *chronic intermittent hypoxia*, *intermittent hypoxia*, *adaptation*, *maladaptation*, *molecular mechanism*, *oxidative stress*, *inflammation*, *hypoxia-inducible factor*, serta *organ-specific response*. Operator Boolean AND dan OR

digunakan untuk mengoptimalkan sensitivitas dan spesifisitas pencarian.

Artikel yang dipilih meliputi publikasi berbahasa Inggris dan Indonesia yang relevan dengan topik, baik berupa studi eksperimental pada hewan, penelitian klinis pada manusia, maupun artikel ulasan yang memberikan kontribusi konseptual terhadap pemahaman mekanisme fisiologis. Kriteria inklusi mencakup studi yang membahas hipoksia intermiten kronis dan melaporkan perubahan fisiologis, jalur molekuler, atau respons organ-spesifik. Sementara itu, artikel yang tidak relevan, tidak tersedia dalam teks lengkap, atau hanya membahas hipoksia akut tanpa pola intermiten kronis tidak disertakan.

Proses seleksi dilakukan melalui penelaahan judul, abstrak, dan isi artikel secara bertahap untuk memastikan kesesuaian dengan fokus kajian. Data yang relevan kemudian diekstraksi secara deskriptif, mencakup karakteristik studi, model paparan hipoksia, organ atau sistem yang diteliti, mekanisme molekuler yang dilaporkan, serta temuan utama terkait adaptasi dan maladaptasi fisiologis.

Analisis dilakukan secara kualitatif dengan pendekatan sintesis naratif. Temuan-temuan yang diperoleh dikelompokkan berdasarkan jalur mekanistik utama, seperti stres oksidatif, inflamasi, aktivasi faktor transkripsi hipoksia, disfungsi mitokondria, dan apoptosis, serta berdasarkan organ atau sistem fisiologis yang terdampak, termasuk sistem kardiovaskular, respirasi, hepar, ginjal, dan jaringan lainnya. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi pola umum, hubungan kausal, serta perbedaan respons adaptif dan maladaptif terhadap hipoksia intermiten kronis.

## Hasil

Literatur ilmiah dalam rentang tahun 2020–2026 menunjukkan bahwa kajian mengenai *chronic intermittent hypoxia* (CIH) berkembang pesat, terutama dalam konteks fisiologi adaptif dan patofisiologi multi-organ, dengan dominasi studi eksperimental berbasis hewan dan artikel ulasan sistematis maupun naratif.<sup>5,11</sup> Sebagian besar penelitian berfokus pada pemahaman mekanisme molekuler yang mendasari respons biologis terhadap siklus

hipoksia–reoksigenasi berulang, khususnya terkait stres oksidatif, inflamasi, dan regulasi faktor transkripsi hipoksia.<sup>4</sup>

**Tabel 1.** Ringkasan Hasil Analisis Literatur

No	Penulis (Tahun)	Desain/Model	Organ/Sistem	Mekanisme dominan	Inti temuan
1	Burtscher et al. (2024)	Review mekanistik	Multi-organ	Respons stres seluler, oksigen sensing, mitigasi risiko hipoksia	IH dapat bermanfaat atau merugikan tergantung intensitas, durasi, jumlah, dan frekuensi paparan; transisi adaptasi ke maladaptasi ditekankan sebagai pusat fisiologi CIH.
2	Zhang et al. (2023)	Review	Multi-organ	Penurunan oksidatif, inflamasi, apoptosis; peningkatan gen protektif	Intermittent hypoxia conditioning berpotensi menjadi strategi protektif multi-organ bila dipakai dengan dosis ringan–sedang dan siklus yang tepat.
3	Arnaud et al. (2023)	Review	Kardiovaskular dan ginjal	Hiperaktivitas simpatis, gangguan NO, inflamasi, oxidative stress, inflammasome	CIH mendorong hipertensi, disfungsi endotel, remodeling vaskular, gangguan miokard, dan cedera ginjal yang bergerak sepanjang continuum adaptasi–maladaptasi.
4	Reveyaz et al. (2026)	Systematic review/meta-analysis (rodent)	Vaskular	Stres oksidatif, inflamasi, apoptosis, penurunan eNOS	Intermittent hypoxia meningkatkan oxidative-inflammatory burden pada pembuluh dan efeknya dimodulasi oleh durasi paparan.
5	El Amine et al. (2024)	Systematic review/meta-analysis (rodent)	Otak	Oxidative stress, inflammation, apoptosis, HIF-1, BDNF	IH meningkatkan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis di otak, dengan heterogenitas dipengaruhi protokol paparan dan lokasi serebral.
6	Jia et al. (2025)	Review	Sistem saraf	BBB permeability, glial activation, oxidative stress, neuroinflammation	CIH berkontribusi pada cedera neural dan berasosiasi dengan risiko neurodegenerasi melalui peningkatan stres oksidatif, neuroinflamasi, dan apoptosis.
7	Fernandes et al. (2023)	Studi eksperimental	Hati	Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation	CIH memperburuk deposisi lipid hati pada obesitas, menurunkan kompleks fosforilasi oksidatif, dan meningkatkan marker inflamasi.

8	Li et al. (2024)	Studi eksperimental	Hati	Oxidative stress	Intermittent hypoxia memicu hepatic senescence melalui peningkatan stres oksidatif pada model tikus.
9	Chen et al. (2025)	Studi eksperimental	Hati	Downregulation of HIF-2 $\alpha$	Dalam model cedera hati akibat alkohol, chronic intermittent hypoxia justru memperbaiki kerusakan hati melalui penurunan hepatic HIF-2 $\alpha$ , sehingga menegaskan sifat kontekstual CIH.
10	Kious et al. (2023)	Studi eksperimental	Ginjal	Renal hemodynamics, perfusion, tissue PO <sub>2</sub>	CIH meningkatkan glomerular hyperfiltration tetapi menurunkan renal blood flow dan tissue PO <sub>2</sub> , sehingga memperlihatkan kerentanan ginjal terhadap hipoksia berulang.
11	Montellier et al. (2026)	Studi eksperimental (mouse)	Hati dan metabolisme sistemik	Circadian metabolic rewiring, cAMP-CREB1, redox remodeling	CIH mereprogram metabolisme hati dan sistemik secara time-specific, menggeser program metabolik ke jalur oxygen-sparing dan menunjukkan dimensi adaptif yang kuat.
12	Guan et al. (2023)	Studi eksperimental	Otak	Angiogenesis fungsional, cerebral microcirculation, BBB integrity	IH tertentu meningkatkan perfusi otak dan microcirculation tanpa merusak BBB, menunjukkan efek protektif yang bergantung pada mode hipoksia.

Studi berbasis hewan, terutama model rodent, menjadi sumber utama bukti empiris karena memungkinkan kontrol ketat terhadap parameter paparan hipoksia seperti durasi, frekuensi, dan intensitas, yang sulit direplikasi pada studi manusia.<sup>10</sup> Sementara itu, bukti klinis pada manusia relatif terbatas dan umumnya berasal dari populasi dengan kondisi terkait, seperti obstructive sleep apnea, yang mencerminkan paparan CIH secara alami.<sup>20</sup>

Selain itu, terdapat heterogenitas yang signifikan dalam desain penelitian, baik dari segi protokol hipoksia maupun parameter outcome yang digunakan, sehingga menyulitkan generalisasi temuan antar studi.<sup>16</sup> Namun demikian, konsensus yang mulai

terbentuk menunjukkan bahwa CIH tidak dapat dipandang sebagai stimulus tunggal, melainkan sebagai faktor fisiologis kompleks yang dapat menghasilkan efek protektif maupun patologis tergantung pada karakteristik paparannya.<sup>5</sup>

## Temuan Utama Berdasarkan Mekanisme

### 1. Adaptasi Protektif

Pada paparan dengan intensitas ringan hingga sedang, CIH dapat memicu respons adaptif yang bersifat protektif melalui aktivasi berbagai jalur molekuler yang meningkatkan toleransi sel terhadap hipoksia.<sup>4</sup> Salah satu mekanisme utama adalah aktivasi *hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ), yang berperan dalam regulasi ekspresi gen terkait

angiogenesis, metabolisme energi, dan homeostasis oksigen.<sup>5</sup>

Selain itu, CIH juga dilaporkan meningkatkan aktivitas sistem antioksidan endogen, termasuk enzim seperti *superoxide dismutase* (SOD), yang berfungsi menetralkan radikal bebas dan mengurangi kerusakan oksidatif.<sup>4</sup> Aktivasi jalur ini berkontribusi pada penurunan stres oksidatif dan inflamasi, serta meningkatkan ketahanan jaringan terhadap kondisi hipoksia berulang.<sup>5</sup>

Pada tingkat metabolik, paparan CIH tertentu dapat memicu metabolic reprogramming menuju jalur yang lebih efisien dalam penggunaan oksigen, termasuk pergeseran ke metabolisme glikolitik dan optimalisasi fungsi mitokondria.<sup>21</sup> Selain itu, peningkatan angiogenesis melalui ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) juga berkontribusi terhadap perbaikan perfusi jaringan dan adaptasi terhadap hipoksia.<sup>17</sup>

Secara keseluruhan, mekanisme adaptif ini menunjukkan bahwa CIH dalam kondisi terkontrol dapat berperan sebagai stimulus hormetik yang meningkatkan kapasitas fisiologis dan ketahanan terhadap stres lingkungan.<sup>4</sup>

## 2. Maladaptasi Fisiologis

Sebaliknya, paparan CIH dengan intensitas tinggi, durasi panjang, atau frekuensi yang tinggi cenderung memicu respons maladaptif yang berdampak negatif terhadap fungsi sel dan organ.<sup>11</sup> Salah satu mekanisme utama adalah peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan, yang menyebabkan stres oksidatif kronis dan kerusakan biomolekul seperti lipid, protein, dan DNA.<sup>10</sup>

Stres oksidatif ini seringkali diikuti oleh aktivasi jalur inflamasi, termasuk peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi dan aktivasi faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B, yang memperburuk kerusakan jaringan.<sup>11</sup> Selain itu, gangguan pada sistem *nitric oxide* (NO) juga dilaporkan berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan gangguan vaskular.<sup>10</sup>

Pada tingkat organel, CIH dapat menyebabkan disfungsi mitokondria, yang ditandai dengan gangguan produksi energi dan

peningkatan kebocoran elektron yang memperparah produksi ROS.<sup>9</sup> Selain itu, stres retikulum endoplasma (*endoplasmic reticulum stress*) juga terlibat dalam aktivasi jalur apoptosis melalui akumulasi protein yang tidak terlipat dengan benar.<sup>18</sup>

Dalam konteks yang lebih lanjut, interaksi antara stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi mitokondria menciptakan *vicious cycle* yang mempercepat kerusakan sel dan memicu apoptosis, sehingga berkontribusi pada disfungsi organ kronis.<sup>16</sup> Oleh karena itu, CIH pada kondisi tertentu berperan sebagai faktor patogenik yang signifikan dalam berbagai penyakit kronis.

## Pembahasan

Paparan *chronic intermittent hypoxia* (CIH) menunjukkan karakteristik respons fisiologis yang bersifat non-linear dan kontekstual, sehingga tidak dapat direduksi menjadi efek adaptif atau maladaptif secara tunggal. Sejumlah studi menunjukkan bahwa CIH pada intensitas rendah hingga sedang dapat menginduksi respons hormetik yang bersifat protektif, terutama melalui peningkatan kapasitas antioksidan dan efisiensi metabolik.<sup>5</sup> Namun, temuan ini tidak sepenuhnya konsisten dengan studi lain yang melaporkan bahwa bahkan pada paparan yang relatif moderat, CIH tetap mampu memicu aktivasi simpatis dan peningkatan tekanan darah.<sup>3</sup> Perbedaan ini mengindikasikan bahwa parameter paparan seperti frekuensi siklus hipoksia, derajat desaturasi oksigen, serta durasi total paparan merupakan variabel determinan yang belum distandarisasi dalam literatur, sehingga menjadi salah satu sumber utama heterogenitas hasil.

Pada tingkat molekuler, jalur *hypoxia-inducible factor* (HIF) sering dianggap sebagai mekanisme sentral dalam adaptasi terhadap hipoksia. Aktivasi HIF-1 $\alpha$  berkontribusi terhadap angiogenesis dan peningkatan kapasitas transport oksigen, yang mendukung respons adaptif.<sup>5</sup> Namun, studi lain menunjukkan bahwa aktivasi HIF yang berlebihan, khususnya melalui koaktivator P300/CBP, justru meningkatkan

aktivitas simpatis dan berkontribusi terhadap hipertensi.<sup>7</sup> Kontradiksi ini menunjukkan bahwa jalur HIF memiliki sifat bifasik, di mana tingkat aktivasi menentukan arah respons fisiologis. Meskipun demikian, sebagian besar studi masih berfokus pada HIF-1 $\alpha$ , sementara peran isoform lain seperti HIF-2 $\alpha$  belum dieksplorasi secara konsisten, padahal studi pada hati menunjukkan bahwa modulasi HIF-2 $\alpha$  dapat menghasilkan efek protektif terhadap cedera hepatic.<sup>22</sup> Hal ini menandakan adanya research gap dalam pemahaman diferensial peran isoform HIF pada berbagai organ.

Stres oksidatif merupakan mekanisme lain yang secara konsisten dilaporkan dalam berbagai model CIH, namun interpretasinya juga tidak sepenuhnya seragam. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa CIH meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan inflamasi vaskular.<sup>10</sup> Temuan ini diperkuat oleh studi pada hati yang menunjukkan keterkaitan antara ROS, disfungsi mitokondria, dan gangguan metabolik.<sup>9</sup> Namun, dalam konteks *intermittent hypoxia conditioning*, ROS justru berperan sebagai molekul sinyal yang menginduksi adaptasi protektif.<sup>4</sup> Perbedaan ini menunjukkan bahwa ROS tidak hanya berfungsi sebagai mediator kerusakan, tetapi juga sebagai *redox signaling molecule* yang berperan dalam adaptasi. Namun demikian, batas kuantitatif antara ROS sebagai sinyal adaptif dan sebagai agen toksik belum terdefinisi secara jelas dalam literatur, sehingga menjadi celah penting untuk penelitian lebih lanjut.

Interaksi antara stres oksidatif dan inflamasi juga menunjukkan pola yang kompleks dan tidak selalu linear. Aktivasi jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B secara umum dikaitkan dengan efek maladaptif CIH, termasuk peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi dan molekul adhesi.<sup>23</sup> Namun, mekanisme aktivasi inflamasi ini tidak hanya bersifat lokal, melainkan juga dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis, sebagaimana ditunjukkan oleh peningkatan pelepasan

catekolamin yang memediasi aktivasi sel endotel.<sup>24</sup> Hal ini menunjukkan bahwa inflamasi pada CIH merupakan hasil interaksi antara sistem molekuler dan neurohumoral. Meskipun demikian, sebagian besar studi masih mengkaji kedua sistem ini secara terpisah, sehingga integrasi antara respons inflamasi dan regulasi otonom masih menjadi area yang kurang dieksplorasi.

Pada tingkat organ, inkonsistensi temuan juga terlihat jelas. Pada sistem kardiovaskular, sebagian besar studi sepakat bahwa CIH berkontribusi terhadap disfungsi endotel, hipertensi, dan remodeling vaskular.<sup>10</sup> Namun, mekanisme spesifik yang mendasari perubahan ini bervariasi, mulai dari gangguan bioavailabilitas *nitric oxide* hingga disfungsi kanal ion seperti BK *channels*.<sup>25</sup> Selain itu, beberapa studi juga menunjukkan peran senescence seluler melalui jalur p53 sebagai mediator penuaan vaskular.<sup>14</sup> Variasi mekanisme ini menunjukkan bahwa tidak ada satu jalur dominan tunggal, melainkan jaringan mekanisme yang saling berinteraksi. Namun, hubungan kausal antar jalur ini masih belum sepenuhnya dipetakan secara sistematis.

Pada ginjal, CIH menunjukkan dualisme antara adaptasi dan kerusakan. Peningkatan glomerular hyperfiltration dapat dianggap sebagai respons kompensasi awal terhadap hipoksia,<sup>13</sup> namun dalam jangka panjang berkontribusi terhadap kerusakan struktural. Aktivasi *inflammasome* NLRP3 dan terjadinya pyroptosis pada sel tubular menunjukkan bahwa mekanisme inflamasi memainkan peran penting dalam progresi cedera ginjal.<sup>22</sup> Namun, belum jelas apakah perubahan hemodinamik mendahului aktivasi inflamasi atau sebaliknya, sehingga urutan kausalitas masih menjadi pertanyaan terbuka.

Pada organ hati, temuan yang ada menunjukkan heterogenitas yang signifikan. Sebagian studi menunjukkan bahwa CIH berkontribusi terhadap disfungsi metabolik dan stres oksidatif,<sup>9</sup> sementara studi lain menunjukkan efek protektif dalam konteks tertentu, seperti pada cedera hati akibat alkohol melalui modulasi HIF-2 $\alpha$ .<sup>22</sup> Kontradiksi ini menunjukkan bahwa respons hati terhadap

CIH sangat dipengaruhi oleh kondisi metabolik dasar, namun variabel ini jarang dikontrol secara sistematis dalam studi eksperimental.

Pada sistem saraf, sebagian besar studi menunjukkan efek neurodegeneratif CIH melalui peningkatan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis.<sup>16</sup> Aktivasi *inflammasome* NLRP3 pada mikroglia juga berperan dalam gangguan kognitif.<sup>14</sup> Namun, terdapat pula bukti bahwa CIH dapat meningkatkan angiogenesis dan memberikan efek neuroprotektif dalam kondisi tertentu.<sup>17</sup> Selain itu, respons terhadap CIH terbukti berbeda antar tipe sel, di mana neuron dan oligodendrosit menunjukkan pola respons yang berbeda secara transkriptomik.<sup>19</sup> Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan yang menggeneralisasi respons otak terhadap CIH sebagai satu entitas tunggal berpotensi menyederhanakan kompleksitas biologis yang ada.

Secara keseluruhan, analisis lintas studi menunjukkan bahwa CIH bekerja melalui jaringan mekanisme yang saling berinteraksi dan tidak dapat dijelaskan oleh satu jalur dominan. Variabilitas hasil antar studi terutama disebabkan oleh perbedaan desain eksperimen, parameter paparan, serta model biologis yang digunakan. Dengan demikian, research gap utama dalam bidang ini meliputi: (1) belum adanya standarisasi protokol CIH, (2) keterbatasan pemahaman mengenai interaksi antar jalur molekuler seperti HIF, ROS, dan inflamasi, (3) kurangnya integrasi antara respons sistemik dan organ-spesifik, serta (4) minimnya studi translasi pada manusia.

Pendekatan masa depan perlu mengarah pada integrasi multi-level, yang menggabungkan analisis molekuler, fisiologis, dan sistemik secara simultan. Selain itu, identifikasi biomarker spesifik yang mampu membedakan antara adaptasi dan maladaptasi menjadi krusial untuk meningkatkan relevansi klinis dari penelitian CIH.

### Simpulan

Paparan *chronic intermittent hypoxia* (CIH) merupakan stimulus fisiologis yang memicu respons biologis kompleks melalui interaksi berbagai jalur molekuler, terutama

aktivasi *hypoxia-inducible factor* (HIF), peningkatan stres oksidatif, respons inflamasi, dan disfungsi mitokondria. Hasil sintesis literatur menunjukkan bahwa CIH tidak menghasilkan efek yang bersifat tunggal, melainkan berada dalam suatu spektrum kontinu antara adaptasi protektif dan maladaptasi patologis.

Pada kondisi paparan dengan intensitas dan durasi yang terkontrol, CIH dapat menginduksi respons adaptif berupa peningkatan kapasitas antioksidan, angiogenesis, efisiensi metabolik, serta peningkatan toleransi jaringan terhadap hipoksia. Sebaliknya, paparan yang lebih berat atau berlangsung kronis cenderung memicu stres oksidatif persisten, inflamasi sistemik, gangguan fungsi mitokondria, dan aktivasi jalur kematian sel, yang berkontribusi terhadap disfungsi organ.

Respons terhadap CIH juga bersifat organ-spesifik, di mana sistem kardiovaskular, ginjal, hati, dan sistem saraf menunjukkan pola adaptasi dan kerusakan yang berbeda, namun saling terhubung melalui mekanisme molekuler yang sama. Variabilitas temuan antar studi terutama dipengaruhi oleh perbedaan parameter paparan, model penelitian, dan konteks biologis, yang hingga saat ini belum terstandarisasi secara optimal.

Dengan demikian, CIH perlu dipahami sebagai fenomena fisiologis yang bersifat kontekstual dan dinamis. Kajian ini menegaskan bahwa integrasi antara mekanisme molekuler dan respons multi-organ merupakan kunci untuk memahami secara komprehensif dampak CIH. Ke depan, diperlukan pendekatan penelitian yang lebih terintegrasi dan terstandarisasi untuk mengklarifikasi batas antara adaptasi dan maladaptasi, serta untuk meningkatkan relevansi translasi temuan eksperimental ke praktik klinis.

### Daftar Pustaka

1. Gottlieb, D. J., & Punjabi, N. M. (2020). Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: A review. *JAMA*, 323(14), 1389–1400.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
2. Hynes, D., & Mansfield, D. (2024). Diagnosis and management of obstructive sleep apnoea in adults. *Australian Prescriber*, 47(2), 52–56. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2024.010>
  3. Puri, S., Panza, G., & Mateika, J. H. (2021). Respiratory and cardiovascular responses to intermittent hypoxia. *Experimental Neurology*, 341, 113709. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113709>
  4. Zhang, Q., Zhao, W., Li, S., Ding, Y., Wang, Y., & Ji, X. (2023). Intermittent hypoxia conditioning: A potential multi-organ protective therapeutic strategy. *International Journal of Medical Sciences*, 20(12), 1551–1561. doi:10.7150/ijms.86622. <https://doi.org/10.7150/ijms.86622>
  5. Burtscher, J., Citherlet, T., Camacho-Cardenosa, A., Camacho-Cardenosa, M., Raberin, A., Krumm, B., Hohenauer, E., Egg, M., Lichtblau, M., Müller, J., Rybnikova, E. A., Gatterer, H., Debevec, T., Baillieux, S., Manferdelli, G., Behrendt, T., Schega, L., Ehrenreich, H., Millet, G. P., ... Mallet, R. T. (2024). Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *The Journal of Physiology*, 602(21), 5757–5783. doi:10.1113/JP285230.
  6. Panza, G. S., Burtscher, J., & Zhao, F. (2023). Intermittent hypoxia: A call for harmonization in terminology. *Journal of Applied Physiology*, 135(4), 886–890. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00458.2023>
  7. Wang, N., Su, X., Sams, D., Prabhakar, N. R., & Nanduri, J. (2024). P300/CBP regulates HIF-1-dependent sympathetic activation and hypertension by intermittent hypoxia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 70(2), 110–118. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0481OC>
  8. Fan, Z.-T., Dong, L.-P., Niu, Y.-H., Chi, W.-W., Wu, G.-L., & Song, D.-M. (2023). Specific role of NAD<sup>+</sup> biosynthesis reduction-mediated mitochondrial dysfunction in vascular endothelial injury induced by chronic intermittent hypoxia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(21), 10749–10762. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202311\\_34355](https://doi.org/10.26355/eurrev_202311_34355)
  9. Fernandes, J. L., Martins, F. O., Olea, E., Prieto-Lloret, J., Braga, P. C., Sacramento, J. F., Sequeira, C. O., Negrinho, A. P., Pereira, S. A., Alves, M. G., Rocher, A., & Conde, S. V. (2023). Chronic intermittent hypoxia-induced dysmetabolism is associated with hepatic oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation. *Antioxidants*, 12(11), 1910. doi:10.3390/antiox12111910.
  10. Reveyaz, M. A., Peyronnel, C., Boëte, Q., Fournier, J., Arnaud, C., Belaïdi, E., Harki, O., Pépin, J.-L., Khouri, C., Faury, G., & Briançon-Marjollet, A. (2026). Oxidative and inflammatory mechanisms induced by intermittent hypoxia leading to vascular alterations in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2026, 9967028. doi:10.1155/omcl/9967028.
  11. Arnaud, C., Billoir, E., de Melo, A. F., Pereira, S. A., O'Halloran, K. D., & Monteiro, E. C. (2023). Chronic intermittent hypoxia-induced cardiovascular and renal dysfunction: From adaptation to maladaptation. *The Journal of Physiology*, 601(24), 5553–5577. doi:10.1113/JP284166.
  12. Appiah, C. B., Gardner, J. J., Farmer, G. E., Cunningham, R. L., & Cunningham, J. T. (2024). Chronic intermittent hypoxia-induced hypertension: The impact of sex hormones. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative*

- Physiology*, 326(5), R333–R345.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00258.2023>
12. Kious, K. W., Savage, K. A., Twohey, S. C. E., Highum, A. F., Philipose, A., Díaz, H. S., Del Rio, R., Lang, J. A., Clayton, S. C., & Marcus, N. J. (2023). Chronic intermittent hypoxia promotes glomerular hyperfiltration and potentiates hypoxia-evoked decreases in renal perfusion and PO<sub>2</sub>. *Frontiers in Physiology*, 14, 1235289. doi:10.3389/fphys.2023.1235289.
  13. Li, Y., Chen, Y., Kuang, J., Deng, S., & Wang, Y. (2024). Intermittent hypoxia induces hepatic senescence through promoting oxidative stress in a mouse model. *Sleep and Breathing*, 28(1), 183–191. doi:10.1007/s11325-023-02878-1.
  14. Hernández-García, M. Á., et al. (2025). Oxygen normalization induces metabolic reprogramming after intermittent hypoxia. *Antioxidants*, 14(8), 971. <https://doi.org/10.3390/antiox14080971>
  15. El Amine, B., Fournier, J., Minoves, M., Baillieul, S., Roche, F., Perek, N., Pépin, J.-L., Tamiés, R., Khouri, C., Rome, C., *Cellular and Molecular Physiology*, 326(6), L698–L712. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00320.2023>
  19. Tokunou, T., Yoshikawa, T., Yoshioka, Y., & Ando, S.-I. (2024). The relationships between intermittent hypoxia and oxidative stress in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms*, 22(4), 499–504. doi:10.1007/s41105-024-00537-w.
  20. Montellier, E., Vial, G., Bouyon, S., Changizi, K., Abdelkarim, S., Lemarie, E., Boutin, A., Kinouchi, K., Baldi, P., Pépin, J.-L., & Gaucher, J. (2026). Chronic intermittent hypoxia reshapes circadian metabolic architecture in a model of sleep apnea. *Science Advances*, 12(9), eab3756. doi:10.1126/sciadv.aeb3756.
  - & Briançon-Marjollet, A. (2024). Cerebral oxidative stress, inflammation and apoptosis induced by intermittent hypoxia: A systematic review and meta-analysis of rodent data. *European Respiratory Review*, 33(174), 240162. doi:10.1183/16000617.0162-2024.
  16. Guan, Y., Gu, Y., Shao, H., Ma, W., Li, G., Guo, M., Shao, Q., Li, Y., Liu, Y., Wang, C., Tian, Z., Liu, J., & Ji, X. (2023). Intermittent hypoxia protects against hypoxic-ischemic brain damage by inducing functional angiogenesis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(10), 1656–1671. doi:10.1177/0271678X231185507.
  17. Jia, N.-N., Yao, M.-F., Zhu, H.-X., He, M.-J., Zhu, H.-F., Chen, Z.-Y., Huang, H.-P., & Qiao, C. (2025). Chronic intermittent hypoxia-induced neural injury: Pathophysiology, neurodegenerative implications, and therapeutic insights. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 31(4), e70384. doi:10.1111/cns.70384.
  18. Bhagavan, H., Wei, A. D., Oliveira, L. M., Aldinger, K. A., & Ramirez, J.-M. (2024). Chronic intermittent hypoxia elicits distinct transcriptomic responses among neurons and oligodendrocytes. *American Journal of Physiology-Lung*
  21. Chen, Y., Zhang, D., Wu, Y., Jiang, W., Guo, L., Pan, D., He, Q., Yin, Z., Sun, L., & Wang, S. (2025). Chronic intermittent hypoxia alleviates alcohol-related liver injury via downregulation of hepatic hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$ . *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 328(5), G610–G623. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00283.2024>
  22. Müller, M. B., et al. (2023). Intermittent hypoxia activates inflammatory pathways in endothelial cells. *Frontiers in Physiology*, 14, 1108966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1108966>
  23. Zhang, J., et al. (2024). BK channel dysfunction in CIH-induced vascular changes. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 28(5), 469–478.

<https://doi.org/10.4196/kjpp.2024.28.5.469>

24. Bai, C., Zhu, Y., Dong, Q., & Zhang, Y. (2022). Chronic intermittent hypoxia

induces the pyroptosis of renal tubular epithelial cells by activating the NLRP3 inflammasome. *Bioengineered*, 13(3), 7528–7540.

