



# Mekanisme yang Diinduksi oleh Hipoksia dalam Fibrosis Hepar: Tinjauan Sistematis

Dwi Widyawati<sup>1),\*</sup>, Ghea Farmaning Thias Putri<sup>1)</sup>, Ayu Tiara Fitri<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Kedokteran, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

<sup>2)</sup>Program Studi Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

\*Correspondence: [dwi.widyawati@untirta.ac.id](mailto:dwi.widyawati@untirta.ac.id)

## ABSTRAK

Fibrosis hepar merupakan respons patologis terhadap cedera hepar kronik yang dapat berkembang menjadi sirosis dan kegagalan hepar. Berbagai bukti ilmiah menunjukkan bahwa hipoksia pada mikro-lingkungan hepar berperan penting dalam proses fibrogenesis. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme yang diinduksi oleh hipoksia dalam perkembangan dan progresi fibrosis hepar. Pencarian literatur dilakukan secara sistematis menggunakan basis data PubMed dan Google Scholar terhadap artikel yang diterbitkan pada periode 2014-2024. Proses penelusuran dan seleksi artikel mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) dengan menggunakan kerangka PECOT. Studi orisinal yang membahas peran hipoksia dalam mekanisme fibrosis hepar disertakan dan dianalisis secara kualitatif menggunakan pendekatan naratif. Sebanyak 18 studi memenuhi kriteria inklusi. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa hipoksia berkontribusi terhadap fibrosis hepar melalui aktivasi sel stelata hepatik, regulasi jalur *hypoxia-inducible factor* (HIF), pembentukan positive feedback loop HIF-1 $\alpha$ , gangguan mikrosirkulasi, serta remodeling matriks ekstraseluler yang dipicu hipoksia. Interaksi mekanisme tersebut membentuk siklus patologis yang bersifat self-sustaining dan mempercepat progresi fibrosis. Hipoksia juga berperan dalam mempertahankan dan mempercepat progresi fibrosis pada penyakit hepar kronik. Dapat disimpulkan bahwa hipoksia merupakan faktor patogenetik penting dalam fibrosis hepar melalui berbagai mekanisme seluler dan molekuler. Pemahaman mengenai peran hipoksia diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi untuk memperlambat progresi fibrosis hepar.

**Kata Kunci:** Hipoksia; Fibrosis Hepar; Sel Stelata Hepar; *Hypoxia-Inducible Factor*

This is an open access article under the [CC - BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.



## PENDAHULUAN

Fibrosis hepar merupakan respons patologis terhadap cedera hepar kronik yang ditandai oleh akumulasi matriks ekstraseluler secara berlebihan dan perubahan arsitektur jaringan hepar. Proses ini bersifat progresif dan dapat berkembang menjadi sirosis, hipertensi portal, serta kegagalan hepar, yang berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas global (Lee, Wallace, and Friedman 2015; Tanwar et al. 2020). Berbagai penyebab, seperti penyakit hepar alkoholik, hepatitis kronik, penyakit autoimun, serta cedera hepar akibat obat, dapat memicu proses fibrogenesis melalui mekanisme yang rumit dan saling terhubung. Salah satu aspek penting dalam patogenesis fibrosis hepar adalah perubahan mikro-lingkungan jaringan, termasuk gangguan perfusi dan distribusi oksigen (Cai et al. 2021). Kondisi ini menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan, khususnya pada area sinusoid dan jaringan fibrotik. Hipoksia telah diketahui memengaruhi fungsi seluler dan respons adaptif jaringan melalui aktivasi jalur molekuler tertentu (Majmundar, Wong, and Simon 2010; Wheaton and Chandel 2026). Namun, peran hipoksia dalam progresi fibrosis hepar sering kali belum mendapat perhatian yang sebanding dengan faktor inflamasi dan metabolik.

Secara biologis, hipoksia berperan sebagai stimulus utama aktivasi *hypoxia-inducible factor* (HIF), yaitu faktor transkripsi yang mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam inflamasi, angiogenesis, metabolisme sel, dan remodeling jaringan. Secara biologis, hipoksia berperan sebagai stimulus utama aktivasi HIF, terutama subunit HIF-1 $\alpha$ , yang merupakan faktor transkripsi kunci dalam adaptasi sel terhadap kondisi kekurangan oksigen. Setelah distabilkan dalam sitoplasma pada kondisi hipoksia, HIF-1 $\alpha$  berdifusi ke nukleus dan membentuk dimer dengan HIF-1 $\beta$ , kemudian berikatan dengan elemen respons hipoksia (*hypoxia-response elements*/HREs) pada genom untuk mengatur transkripsi target gen (Almanzar et al. 2025). Aktivasi jalur HIF pada kondisi hipoksia dilaporkan berkontribusi terhadap aktivasi sel stelata hepatik, yang merupakan sel efektor utama dalam proses fibrogenesis hepar (Kou et al. 2023). Sel stelata hepatik yang teraktivasi akan



mengalami transformasi menjadi sel mirip miofibroblas yang menghasilkan kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya secara berlebihan (Mawya et al. 2025).

Selain itu, hipoksia juga diketahui berinteraksi dengan respons inflamasi dan stres oksidatif yang memperberat kerusakan jaringan hepar. Kondisi hipoksia dapat meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi dan mediator fibrogenik, sehingga menciptakan lingkungan mikro yang mendukung progresi fibrosis secara berkelanjutan (Cai et al. 2021; Villareal and Xue 2024). Hipoksia yang terjadi pada jaringan fibrotik dapat menciptakan suatu lingkaran patologis yang memperburuk gangguan mikrosirkulasi dan memperdalam proses fibrogenesis, karena akumulasi matriks ekstraseluler yang semakin meningkat akan meningkatkan resistensi vaskular intrasinusoidal dan mengurangi aliran darah portal sehingga suplai oksigen ke jaringan hepar menurun lebih lanjut. Kondisi ini menyebabkan hipoksia menjadi lebih parah seiring dengan bertambahnya derajat fibrosis, membentuk umpan balik positif yang mempertahankan dan mempercepat progresi fibrosis hepar (Cai et al., 2021).

Meskipun sejumlah penelitian eksperimental dan translasi telah mengkaji hubungan antara hipoksia dan fibrosis hepar, hasil-hasil tersebut masih tersebar dan belum tersintesis secara sistematis. Sebagian penelitian berfokus pada jalur molekuler tertentu, sementara yang lain menitikberatkan pada respons seluler atau model hewan, sehingga menyulitkan pemahaman komprehensif mengenai mekanisme hipoksia dalam fibrosis hepar. Kesenjangan ini menunjukkan perlunya suatu tinjauan sistematis yang mengintegrasikan bukti ilmiah terkini untuk menjelaskan peran hipoksia secara menyeluruh dalam patogenesis fibrosis hepar.

Berdasarkan latar belakang tersebut, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme yang diinduksi oleh hipoksia dalam perkembangan dan progresi fibrosis hepar, dengan menyoroti peran aktivasi sel stellata hepatik, jalur HIF respons inflamasi, dan akumulasi matriks ekstraseluler. Hasil tinjauan ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang menargetkan mekanisme hipoksia pada penyakit hepar kronik.

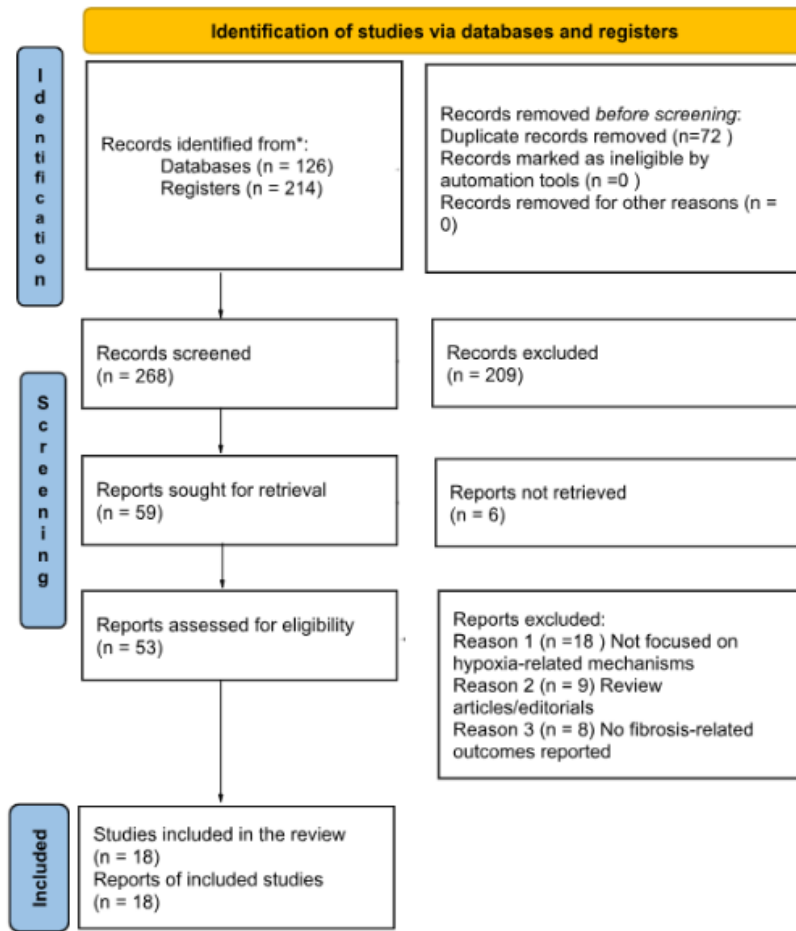
## METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis yang dilakukan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al. 2021). Tinjauan ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme yang diinduksi oleh hipoksia dalam perkembangan dan progresi fibrosis hepar. Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data PubMed dan Google Scholar terhadap artikel yang diterbitkan pada periode 2013-2026. Strategi pencarian menggunakan kombinasi istilah pengindeksan dan pencarian teks bebas (*free-text search*) dengan kata kunci *hypoxia*, *liver fibrosis*, *hepatic stellate cells*, *hypoxia-inducible factor*, dan fibrogenesis, yang dikombinasikan menggunakan operator Boolean “AND” dan “OR”. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian orisinal yang membahas peran hipoksia dalam mekanisme fibrosis hepar pada manusia, hewan, atau kultur sel. Artikel harus tersedia dalam teks lengkap dan diterbitkan dalam bahasa Inggris. Artikel tinjauan, laporan kasus, editorial, serta studi yang tidak secara spesifik membahas mekanisme hipoksia dalam fibrosis hepar dikecualikan.

Pertanyaan penelitian dirumuskan menggunakan kerangka PECOT, yang sesuai untuk kajian mekanisme penyakit, dengan **P** berupa fibrosis hepar; **E** hipoksia; **C** kondisi normoksia atau jaringan non-fibrotik; **O** aktivasi mekanisme fibrogenik dan progresi fibrosis; serta **T** publikasi dalam sepuluh tahun terakhir. Proses seleksi artikel dilakukan melalui penyaringan judul dan abstrak, dilanjutkan dengan penilaian teks lengkap berdasarkan kriteria kelayakan. Seluruh tahapan seleksi literatur disajikan dalam diagram alir PRISMA pada bagian Hasil. Data dari studi yang memenuhi kriteria dianalisis secara kualitatif menggunakan pendekatan naratif. Penilaian kualitas metodologis studi tidak dilakukan secara kuantitatif karena heterogenitas desain penelitian, namun relevansi dan validitas ilmiah dievaluasi berdasarkan kesesuaian tujuan dan kelengkapan pelaporan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses seleksi literatur dalam tinjauan sistematis ini dilakukan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) dan disajikan dalam Gambar 1. Berdasarkan hasil penelusuran melalui basis data PubMed dan *Google Scholar*, serta melalui tahapan penyaringan judul, abstrak, dan teks lengkap, diperoleh 18 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara kualitatif. Studi-studi tersebut terdiri atas penelitian eksperimental, translasi, dan observasional dengan model manusia, hewan, maupun kultur sel, yang secara umum mengevaluasi peran hipoksia dalam mekanisme fibrosis hepar.



**Gambar 1.** Diagram alir PRISMA proses seleksi literatur pada tinjauan sistematis mekanisme hipoksia dalam fibrosis hepar.

Hasil sintesis menunjukkan bahwa hipoksia berperan sentral dalam aktivasi sel stelata hepatik, yang merupakan sel efektor utama dalam proses fibrogenesis hepar. Sebagian besar studi melaporkan bahwa paparan kondisi hipoksia memicu perubahan fenotip sel stelata hepatik dari keadaan *quiescent* menjadi sel mirip miofibroblas yang aktif secara fibrogenik (Cai et al. 2021; Omar, Hai, and Jin 2022). Aktivasi ini ditandai dengan peningkatan ekspresi penanda fibrogenik dan produksi kolagen serta komponen matriks ekstraseluler lainnya (Singh, Akhtar, and Shukla 2025). Temuan ini sejalan dengan (Zisser, Ipsen, and Tveden-nyborg 2021) yang menyatakan bahwa konsep patogenesis fibrosis hepar yang menempatkan sel stelata hepatik sebagai mediator utama akumulasi jaringan fibrotik.

Selain melalui aktivasi sel stelata hepatik, hasil tinjauan juga menunjukkan bahwa jalur *hypoxia-inducible factor* (HIF) merupakan penghubung molekuler penting antara hipoksia dan progresi fibrosis hepar. Bukti dari berbagai penelitian pada penyakit hati menunjukkan bahwa stabilisasi dan aktivasi HIF-1 $\alpha$  terjadi pada berbagai kondisi penyakit hati kronik, termasuk steatosis hati, hepatitis, dan cedera hepatik, di mana HIF-1 $\alpha$  memediasi respons transkripsi terhadap hipoksia dengan mengatur ekspresi gen-gen profibrotik dan promosi angiogenesis serta metabolisme seluler yang memperkuat respons fibrogenik (Fuster-martínez et al. 2025; Liu et al. 2024). Secara khusus, HIF-1 $\alpha$  telah terbukti mengaktifkan jalur sinyal profibrotik seperti HIF1 $\alpha$ /PTEN/NF- $\kappa$ B yang meningkatkan deposisi kolagen dan ekspresi mediator fibrogenik pada model NAFLD yang memperburuk fibrosis hepar, sedangkan penghambatan atau penghapusan HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$  pada model hewan mengurangi aktivasi sel stelata hepatik dan progresi fibrosis, menunjukkan bahwa HIF-1 $\alpha$  tidak hanya menjadi indikator hipoksia tetapi juga berperan sebagai mediator aktif dalam mekanisme fibrogenesis hati (Fuster-martínez et al. 2025; Liu et al. 2024; Tai et al. 2023).

Dalam penelitian eksperimental terbaru, aktivasi jalur mTOR/HIF-1 $\alpha$  terbukti meningkat pada kondisi hipoksia yang menyertai cedera hepar kronik, di mana ekspresi HIF-1 $\alpha$  berhubungan dengan peningkatan deposisi kolagen,  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), dan faktor pertumbuhan seperti VEGF, yang semuanya merupakan komponen utama dalam proses fibrogenesis (Yang et al. 2023). Selain itu, penghambatan jalur ini



melalui pemberian metformin pada model fibrosis hepar eksperimental mengurangi ekspresi HIF-1 $\alpha$  dan mediator fibrogenik lainnya serta menekan proliferasi dan migrasi sel stelata hepatik, yang menunjukkan bahwa aktivasi HIF-1 $\alpha$  secara langsung berkontribusi terhadap progresi fibrosis melalui peningkatan aktivitas jalur mTOR dan efek *downstream*-nya. Beberapa studi melaporkan bahwa stabilisasi dan aktivasi HIF, khususnya HIF-1 $\alpha$ , pada kondisi hipoksia berkontribusi terhadap regulasi gen-gen yang terlibat dalam inflamasi, angiogenesis, dan remodeling jaringan. Aktivasi jalur ini tidak hanya memperkuat respons fibrogenik, tetapi juga mempertahankan aktivasi sel stelata hepatik pada kondisi cedera hepar kronik (Lu et al. 2025; Omar et al. 2022; Wang et al. 2013). Dengan demikian, HIF berperan sebagai mediator utama adaptasi seluler terhadap hipoksia sekaligus penggerak proses fibrogenesis.

Hasil penelitian yang dianalisis juga menegaskan adanya keterkaitan erat antara hipoksia, inflamasi, dan stres oksidatif dalam fibrosis hepar. Kondisi hipoksia dilaporkan meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi dan mediator fibrogenik yang memperburuk kerusakan jaringan hepar. Secara mekanistik, hipoksia mendorong peningkatan ekspresi faktor transkripsi seperti HIF-1 $\alpha$ , yang selanjutnya meningkatkan induksi dan rekrutmen sel inflamasi serta produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, sehingga menciptakan lingkungan mikro yang mendukung aktivitas fibrogenik (Cai et al. 2021). Selain itu, hipoksia juga merangsang aktivasi makrofag dan sel imun lain yang memproduksi radikal bebas dan mediator oksidatif, memperkuat stres oksidatif pada jaringan hepar sehingga mempercepat kerusakan sel hepatosit dan aktivasi jalur fibrogenik (Kang et al. 2017). Respons inflamasi dan stres oksidatif yang persisten tersebut menciptakan kondisi mikro yang mendukung aktivasi berkelanjutan sel stelata hepatik dan sel fibrogenik lainnya, mempercepat deposisi matriks ekstraseluler, dan mendorong progresi fibrosis hepar secara berkesinambungan. Interaksi antara hipoksia dan stres oksidatif juga berperan dalam mempertahankan proses fibrogenesis pada hepar yang mengalami cedera kronik.

Lebih lanjut, beberapa studi menunjukkan bahwa hipoksia yang terjadi pada jaringan fibrotik membentuk suatu lingkaran patologis yang mempertahankan dan mempercepat progresi fibrosis hepar (Cai et al. 2021; Omar et al. 2022). Dalam konteks ini, bukti dari penelitian-penelitian terbaru mengemukakan bahwa positive feedback loops yang melibatkan HIF-1 $\alpha$  dapat memperkuat aktivasi jalur hipoksia secara berkelanjutan. Sebuah studi eksperimental pada model fibrosis non-hepatik menunjukkan bahwa hipoksia dapat mengaktifkan HIF-1 $\alpha$ , yang kemudian meningkatkan ekspresi miR-295 yang menekan *factor inhibiting hypoxia-inducible factor* (FIH-1), sehingga stabilitas dan aktivitas HIF-1 $\alpha$  tetap tinggi melalui loop umpan balik positif. Mekanisme serupa juga diusulkan untuk berbagai jaringan fibrotik lain, di mana HIF-1 $\alpha$  dapat meningkatkan ekspresi mediator yang selanjutnya memperkuat aktivitas HIF-1 $\alpha$  itu sendiri serta jalur profibrotik terkait, menciptakan loop umpan balik positif yang memperburuk keadaan hipoksia dan fibrosis kronik (Ma et al. 2025). Dengan demikian, selain menjadi indikator hipoksia, HIF-1 $\alpha$  berperan aktif dalam memperkuat respons seluler terhadap hipoksia melalui loop umpan balik yang mempertahankan ekspresi gen profibrotik dan mempertahankan progresi fibrosis lebih lanjut. Dengan demikian, selain menjadi indikator hipoksia, HIF-1 $\alpha$  berperan aktif dalam memperkuat respons seluler terhadap hipoksia melalui loop umpan balik yang mempertahankan ekspresi gen profibrotik dan mempertahankan progresi fibrosis lebih lanjut, sementara gangguan mikrovaskular yang menyertai fibrosis hepar semakin memperburuk suplai oksigen dan memperkuat progresi penyakit melalui disfungsi endotel pada sirkulasi mikro sinusoid. Studi observasional menunjukkan bahwa adanya fibrosis hepar secara signifikan berkaitan dengan disfungsi mikrovaskular, berdasarkan penurunan reserve perfusi mikrovaskular pada jaringan yang terkena, yang mencerminkan ketidakmampuan mikroangiopati lokal untuk mempertahankan perfusi oksigen yang memadai ke sel hepar (Kwan et al. 2023). Selain itu, proses progresi fibrosis menuju sirosis melibatkan perubahan struktural dan fungsional pada mikrovaskular sinusoid, di mana deposisi matriks dan perubahan arsitektur mengurangi perfusi hepar, menyebabkan disfungsi endothelium sinusoid dan peningkatan tekanan portal, yang semakin memperburuk hipoksia jaringan serta mendorong siklus patologis progresif fibrosis hepar (Perspectives 2024).

Hipoksia kronik yang timbul akibat gangguan perfusi ini juga memicu remodeling matriks ekstraseluler (ECM) dengan meningkatkan ekspresi enzim matrix metalloproteinases (MMPs) dan faktor-faktor yang bersifat pro-fibrotik yang mendorong sintesis kolagen serta komponen ECM lain, menghasilkan jaringan fibrotik yang lebih padat dan resisten terhadap degradasi (Rizzo et al. 2025). Hipoksia kronik yang timbul akibat gangguan perfusi ini juga memicu remodeling matriks ekstraseluler (ECM) dengan meningkatkan ekspresi enzim matrix metalloproteinases (MMPs) dan faktor-faktor profibrotik yang mendorong sintesis kolagen serta komponen ECM lain, menghasilkan jaringan fibrotik yang lebih padat dan resisten terhadap degradasi (Gilkes and Wirtz 2015). Kondisi hipoksia yang berkepanjangan dalam jaringan fibrotik



meningkatkan ekspresi *hypoxia-inducible factors* (HIF), yang merupakan regulator transkripsi yang mengatur respons adaptif terhadap kekurangan oksigen. Akumulasi HIF-1 $\alpha$  telah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen-gen pro-fibrotik seperti kolagen dan faktor pertumbuhan yang memicu aktivasi sel fibrogenik serta sel imun yang bersifat pro-fibrotik, sehingga memperkuat deposisi matriks ekstraseluler dan kerusakan struktural jaringan hepar (Omar et al. 2022). Dengan demikian, hipoksia berperan ganda sebagai pembawa sekaligus *amplifier* dari progresi fibrosis hepar, yang menjelaskan kenapa fibrosis dapat berjalan secara progresif meskipun faktor etiologis awal telah berkurang atau teratasi.

Akumulasi matriks ekstraseluler yang semakin meningkat menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan peningkatan resistensi vaskular intrasinusoidal, sehingga menurunkan suplai oksigen ke jaringan hepar. Kondisi ini memperberat hipoksia jaringan, yang selanjutnya mengaktifkan kembali jalur fibrogenik dan mempercepat progresi fibrosis. Gangguan perfusi dan hambatan aliran darah akibat deposisi matriks tidak hanya mempengaruhi distribusi oksigen, tetapi juga berdampak pada disfungsi sel endotel sinusoid dan alterasi respons imun lokal yang memperparah cedera jaringan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa hipoksia kronik yang disebabkan oleh gangguan mikrosirkulasi dapat memicu aktivasi faktor transkripsi seperti HIF-1 $\alpha$  yang mengatur ekspresi gen-gen pro-fibrotik dan angiogenik, memperkuat akumulasi kolagen serta kolagen-*crosslinking*, yang selanjutnya mempertahankan lingkungan hipoksik dan menciptakan umpan balik positif yang mempercepat fibrosis hepar (Zhao et al. 2023). Selain itu, akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan menyebabkan gangguan struktural dan disrupsi arsitektur sinusoid, yang tidak hanya memperlambat aliran darah tetapi juga menurunkan kemampuan hepar untuk melakukan pertukaran gas dan nutrisi secara efektif, sehingga memperburuk kondisi hipoksia dan mengganggu fungsi hepar (Zhang et al. 2024).

Kombinasi gangguan mikrosirkulasi, aktivasi jalur hipoksia, dan disfungsi sinusoida ini semakin menjelaskan bagaimana fibrosis berkembang secara progresif melalui siklus patologis yang memperkuat sendiri tanpa memerlukan faktor etiologis awal yang berkelanjutan. Setelah fibrogenesis dipicu, kumpulan sel seperti fibroblas dan sel imun terus berinteraksi melalui sekresi sitokin pro-fibrotik dan mediator inflamasi, sehingga menciptakan lingkungan mikro yang mendukung aktivasi berkelanjutan jalur fibrogenik. Hipoksia yang terjadi akibat disrupsi perfusi jaringan semakin memperkuat ekspresi transkripsi seperti HIF, yang kemudian merangsang aktivasi fibroblas serta akumulasi matriks ekstraseluler (ECM). Kondisi ini sejalan dengan temuan bahwa pada jaringan fibrotik, kontinuitas sinyal inflamasi dan produksi mediator pro-fibrotik dapat mempertahankan serta memperkuat fenomena fibrogenik secara otonom, meskipun faktor etiologis awal telah diatasi atau berkurang, hal ini menunjukkan bahwa proses fibrogenesis memiliki kapasitas untuk berubah menjadi siklus patologis yang *self-sustaining* (Yutong, Zhou, and Shiyu 2025). Siklus ini melibatkan interaksi antara sinyal hipoksia, aktivasi fibroblas, dan respon imun inflamasi yang saling memperkuat satu sama lain, sehingga fibrosis tidak hanya menjadi konsekuensi cedera kronik tetapi juga suatu proses progresif yang berdiri sendiri dan memburuk seiring waktu. Temuan ini menunjukkan bahwa hipoksia tidak hanya berperan sebagai konsekuensi fibrosis, tetapi juga sebagai faktor yang secara aktif memperburuk perjalanan penyakit.

Secara keseluruhan, hasil dan pembahasan dalam tinjauan sistematis ini menegaskan bahwa hipoksia berkontribusi terhadap fibrosis hepar melalui berbagai mekanisme yang saling berinteraksi, meliputi aktivasi sel stelata hepatik, regulasi jalur *hypoxia-inducible factor* (HIF), penguatan respons inflamasi dan stres oksidatif, serta peningkatan deposisi matriks ekstraseluler. Integrasi temuan dari berbagai studi ini memberikan gambaran komprehensif mengenai peran hipoksia dalam patogenesis fibrosis hepar dan menegaskan pentingnya hipoksia sebagai target potensial dalam upaya pencegahan dan terapi penyakit hepar kronik.

## SIMPULAN

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa hipoksia berperan sebagai mekanisme sentral dalam perkembangan dan progresi fibrosis hepar melalui aktivasi *hypoxia-inducible factor* (HIF), stimulasi sel stelata hepatik, penguatan respons inflamasi dan stres oksidatif, serta remodeling matriks ekstraseluler yang dipicu hipoksia. Aktivasi HIF-1 $\alpha$  dan pembentukan loop umpan balik positif memperkuat ekspresi gen pro-fibrotik dan mempertahankan kondisi hipoksia kronik, sementara gangguan mikrosirkulasi dan disfungsi sinusoida semakin memperburuk suplai oksigen jaringan. Interaksi mekanisme ini membentuk siklus patologis yang bersifat *self-sustaining*, sehingga hipoksia tidak hanya menjadi konsekuensi fibrosis, tetapi juga penggerak progresi penyakit. Oleh karena itu, penargetan jalur hipoksia dan disfungsi mikrovaskular berpotensi menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan dalam upaya memperlambat atau mencegah progresi fibrosis hepar.



### Daftar Pustaka

- Almanzar, Giovanni, Juan Carlos Alarcon, Ruth Garzon, Ana Maria Navarro, Alejandro Ondo-méndez, and Martina Prelog. 2025. "Hypoxia and Activation of Hypoxia Inducible Factor Alpha as in Fl Uencers of in Fl Ammatory Helper T Cells in Autoimmune Disease – a Link between Cancer and Autoimmunity." (September):1–18. doi:10.3389/fimmu.2025.1633845.
- Cai, Jingyao, Min Hu, Zhiyang Chen, and Zeng Ling. 2021. "The Roles and Mechanisms of Hypoxia in Liver Fibrosis." *Journal of Translational Medicine* 19(1):186. doi:10.1186/s12967-021-02854-x.
- Fuster-martínez, Isabel, Vanesa Bernal-monterde, Guillaume Bidault, José M. Arbonés-mainar, and Antonio Vidal-puig. 2025. "Hypoxia in MASLD: A Spatial Determinant of the Pathogenesis." *Trends in Molecular Medicine* xx(xx):1–12. doi:10.1016/j.molmed.2025.12.008.
- Gilkes, Daniele M., and Denis Wirtz. 2015. "Metastasis." 14(6):430–39. doi:10.1038/nrc3726.Hypoxia.
- Kang, Hyeon Hui, In Kyoung Kim, Hye Lee, Hyonsoo Joo, Jeong Uk Lim, Jongmin Lee, Sang Haak Lee, and Hwa Sik Moon. 2017. "Biochemical and Biophysical Research Communications Chronic Intermittent Hypoxia Induces Liver Fi Brosis in Mice with Diet- Induced Obesity via TLR4 / MyD88 / MAPK / NF-KB Signaling Pathways." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 490(2):349–55. doi:10.1016/j.bbrc.2017.06.047.
- Kou, Kai, Shuxuan Li, Wei Qiu, Zhongqi Fan, Mingqian Li, and Guoyue Lv. 2023. "Biochemical and Biophysical Research Communications Hypoxia-Inducible Factor 1 a / IL-6 Axis in Activated Hepatic Stellate Cells Aggravates Liver Fi Brosis." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 653:21–30. doi:10.1016/j.bbrc.2023.02.032.
- Kwan, Alan C., Janet Wei, Brian P. Lee, Eric Luong, Gerran Salto, Trevor-trung Nguyen, Patrick G. Botting, Yunxian Liu, David Ouyang, Joseph E. Ebinger, Debiao Li, Mazen Nouredin, Louise Thomson, Daniel S. Berman, C. Noel Bairey Merz, and Susan Cheng. 2023. "Subclinical Hepatic Fibrosis Is Associated with Coronary Microvascular Dysfunction by Myocardial Perfusion Reserve Index: A Retrospective Cohort Study." 38(7):1579–86. doi:10.1007/s10554-022-02546-7.Subclinical.
- Lee, Youngmin A., Michael C. Wallace, and Scott L. Friedman. 2015. "HHS Public Access." 64(5):830–41. doi:10.1136/gutjnl-2014-306842.Pathobiology.
- Liu, Disheng, Lu Wang, Wuhua Ha, Kan Li, Rong Shen, and Degui Wang. 2024. "Chemico-Biological Interactions HIF-1 A: A Potential Therapeutic Opportunity in Renal Fibrosis." *Chemico-Biological Interactions* 387(November 2023):110808. doi:10.1016/j.cbi.2023.110808.
- Lu, Lili, Yuchen Ma, Qing Tao, Jing Xie, Xiao Liu, Yongkang Wu, Yang Zhang, Xiuli Xie, Mingming Liu, and Yong Jin. 2025. "Chemico-Biological Interactions Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha ( HIF-1  $\alpha$  ) Inhibitor AMSP-30 m Attenuates CCl 4 -Induced Liver Fibrosis in Mice by Inhibiting the Sonic Hedgehog Pathway." *Chemico-Biological Interactions* 413(March):111480. doi:10.1016/j.cbi.2025.111480.
- Ma, Xiao, Baojian Zhang, Xuezhe Yin, Shipeng Yang, Zhenhua Lin, Yang Yang, and Xianchun Zhou. 2025. "CPT1A / HIF-1 $\alpha$  Positive Feedback Loop Induced Fatty Acid Oxidation Metabolic Pathway Contributes to the L-Ascorbic Acid-Driven Angiogenesis in Breast Cancer."
- Majmundar, Amar J., Waihay J. Wong, and M. Celeste Simon. 2010. "Hypoxia Inducible Factors and the Response to Hypoxic Stress." 40(2):294–309.
- Mawya, Jannatul, Umme Salma, Noor Hayaty, Abu Kasim, and Nazmul Haque. 2025. "Wj s C." 17(11):1–19. doi:10.4252/wjsc.v17.i11.111090.
- Omar, Jan Mohammad, Yang Hai, and Shizhu Jin. 2022. "Hypoxia-Induced Factor and Its Role in Liver Fibrosis." 1–31. doi:10.7717/peerj.14299.
- Page, Matthew J., David Moher, Patrick M. Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C. Hoffmann, Cynthia D. Mulrow, Larissa Shamseer, Jennifer M. Tetzlaff, Elie A. Akl, Sue E. Brennan, Roger Chou, Julie Glanville, Jeremy M. Grimshaw, Asbjørn Hróbjartsson, Manoj M. Lalu, Tianjing Li, Elizabeth W. Loder, Evan Mayo-wilson, Steve Mcdonald, Luke A. Mcguinness, Lesley A. Stewart, James Thomas, Andrea C. Tricco, Vivian A. Welch, Penny Whiting, Joanne E. Mckenzie, and Meta-analyses Prisma. 2021.



“RESEARCH METHODS AND REPORTING PRISMA 2020 Explanation and Elaboration : Updated Guidance and Exemplars for Reporting Systematic Reviews Review Findings . The Preferred.” doi:10.1136/bmj.n160.

Perspectives, Clinical. 2024. “Liver Fibrosis Leading to Cirrhosis: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives.”

Rizzo, Maria Giovanna, Enza Fazio, Claudia De Pasquale, Emanuele Luigi Sciuto, Giorgia Cannat, Cristiana Roberta Multisanti, Federica Impellitteri, Federica Gilda D. Agostino, Salvatore Pietro, Paolo Guglielmino, Caterina Faggio, and Sabrina Conoci. 2025. “Physiopathological Features in a Three-Dimensional In Vitro Model of Hepatocellular Carcinoma : Hypoxia-Driven Oxidative Stress and ECM Remodeling.” 1–19.

Singh, Alka, Ansab Akhtar, and Prashant Shukla. 2025. “Exploring Hepatic Stellate Cell-Driven Fibrosis : Therapeutic Advances and Future Perspectives.” 13(4):1–27.

Tai, Yuncheng, Liying Zheng, Jiao Liao, Zixiong Wang, and Lai Zhang. 2023. “Heliyon Roles of the HIF-1  $\alpha$  Pathway in the Development and Progression of Keloids.” *Heliyon* 9(8):e18651. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e18651.

Tanwar, Sudeep, Freya Rhodes, Ankur Srivastava, Paul M. Trembling, and William M. Rosenberg. 2020. “Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C.” 26(2):109–33. doi:10.3748/wjg.v26.i2.109.

Villareal, Luke B., and Xiang Xue. 2024. “The Emerging Role of Hypoxia and Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease.” 198(2):169–84.

Wang, Yueqin, Yimin Huang, Fei Guan, Yan Xiao, Jing Deng, Huoying Chen, Xiaolin Chen, Jianrong Li, Hanju Huang, and Chunwei Shi. 2013. “Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and MAPK Co-Regulate Activation of Hepatic Stellate Cells upon Hypoxia Stimulation.” 8(9):1–8. doi:10.1371/journal.pone.0074051.

Wheaton, William W., and Navdeep S. Chandel. 2026. “Hypoxia . 2 . Hypoxia Regulates Cellular Metabolism.” 2909. doi:10.1152/ajpcell.00485.2010.

Yang, Jing, Suxin Li, Shengyan Liu, Yuehui Zhang, Dongqi Shen, Peiju Wang, and Xiaowei Dang. 2023. “Annals of Hepatology Metformin Ameliorates Liver Fibrosis Induced by Congestive Hepatopathy via the MTOR / HIF-1  $\alpha$  Signaling Pathway.” 28.

Yutong, Wei, Zhou Zhou, and Xiao Shiyu. 2025. “Beyond Inflammation : What Drives the Self-Perpetuating Cycle of Fibrosis in IBD ?” *Annals of Medicine* 57(1). doi:10.1080/07853890.2025.2581923.

Zhang, Guozhu, Kejia Wu, Xiaobo Jiang, Yuan Gao, Naixin Jia, Li Zhu, and Lin Wang. 2024. “The Role of Ferroptosis-Related Non-Coding RNA in Liver Fibrosis.” (December):1–14. doi:10.3389/fcell.2024.1517401.

Zhao, Yuan-quan, Xi-wen Deng, Guo-qi Xu, Jie Lin, Hua-ze Lu, and Jie Chen. 2023. “Mechanical Homeostasis Imbalance in Hepatic Stellate Cells Activation and Hepatic Fibrosis.” (April):1–16. doi:10.3389/fmolb.2023.1183808.

Zisser, Alexandra, David H. Ipsen, and Pernille Tveden-nyborg. 2021. “Hepatic Stellate Cell Activation and Inactivation in NASH-Fibrosis — Roles as Putative Treatment Targets ?” 1–18.