

Peran, Adaptasi, Jejas, dan Penuaan Sel Kondrosit pada Osteoarthritis Dini: Literatur Review

Afina Nur Fawwazah¹, Ai Linda Septiyani², Alisya Az Zahra³, Athir Fauzan Barkah⁴,
Cika Dwi Oktaviani⁵, Daffa Farelli⁶, Nabillah Naurah Safira Putri⁷, Nazwa Suci
Ramadhani⁸, Nur Lailla Lestari⁹, Rauf Zulkarnain Sumarlan¹⁰, Popi Sopiah¹¹

Universitas Pendidikan Indonesia Program Studi Keperawatan Kampus Sumedang
popisopiah@upi.edu

ABSTRAK

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan bertahap kartilago artikular serta perubahan struktur sendi yang menimbulkan nyeri dan penurunan fungsi. Pada tahap awal, perubahan biologis berlangsung pada tingkat seluler sebelum kerusakan struktural teridentifikasi secara klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme patofisiologis yang mendasari disfungsi kondrosit pada fase awal osteoarthritis. Metode yang digunakan adalah tinjauan sistematis dengan mengacu pada pedoman *PRISMA 2020*. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data *PubMed*, *Scopus*, dan *Semantic Scholar* dengan rentang publikasi tahun 2016–2026. Sebanyak 300 artikel ditemukan, kemudian diseleksi berdasarkan judul, abstrak, serta kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Dua artikel yang memenuhi kriteria dianalisis menggunakan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool*. Hasil menunjukkan bahwa disfungsi kondrosit dipicu oleh aktivasi jalur inflamasi dan stres oksidatif. Selain itu, gangguan metabolisme seluler serta disfungsi mitokondria turut berperan dalam proses tersebut. Kondisi ini mengakibatkan ketidakseimbangan aktivitas anabolik dan katabolik matriks kartilago. Ketidakseimbangan tersebut berkontribusi terhadap peningkatan degradasi matriks dan percepatan progresi osteoarthritis. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengembangkan pendekatan terapi yang menargetkan mekanisme molekuler kondrosit.

Kata kunci : osteoarthritis dini, kondrosit, disfungsi kondrosit

ABSTRACT

Osteoarthritis is a degenerative joint disease characterized by progressive damage to articular cartilage and structural changes in the joint, leading to pain and functional impairment. In the early stage, biological alterations occur at the cellular level before structural damage becomes clinically detectable. This study aims to analyze the pathophysiological mechanisms underlying chondrocyte dysfunction in early-stage osteoarthritis. The method used was a systematic review following the PRISMA 2020 guidelines. Literature searches were conducted in PubMed, Scopus, and Semantic Scholar with a publication range from 2016 to 2026. A total of 300 articles were identified and screened based on titles, abstracts, and predefined inclusion and exclusion criteria. Two eligible articles were further analyzed using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool. The results indicate that chondrocyte dysfunction is influenced by the activation of inflammatory pathways and oxidative stress. In addition, disruptions in cellular metabolism and mitochondrial dysfunction also contribute to this process. These conditions lead to an imbalance between anabolic and catabolic activities in the cartilage matrix. This imbalance contributes to increased matrix degradation and accelerates the progression of early osteoarthritis. Further studies are recommended to explore therapeutic targets based on chondrocyte molecular mechanisms.

Keywords : early osteoarthritis, chondrocytes, chondrocyte dysfunction

1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi

degeneratif kronis yang ditandai oleh kerusakan progresif pada kartilago artikular disertai perubahan struktur sendi yang mengakibatkan

nyeri dan penurunan fungsi. Proses patologi ini tidak hanya mencakup degradasi tulang rawan, tetapi juga melibatkan perubahan pada tulang subkondral, pembentukan osteofit, gangguan jaringan penunjang, serta inflamasi sinovium derajat rendah yang dapat memicu efusi. Secara klinis, kondisi ini berdampak signifikan terhadap mobilitas dan kualitas hidup individu. Risiko terjadinya osteoarthritis dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti usia, jenis kelamin, predisposisi genetik, obesitas, riwayat trauma, serta paparan beban mekanik berulang (Amalia et al., 2024).

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, osteoarthritis tidak lagi dipandang sebagai akibat keausan pasif semata, melainkan sebagai penyakit degeneratif progresif yang melibatkan interaksi kompleks antara perubahan jaringan dan respons biologis seluler. Kerusakan kartilago, remodeling tulang subkondral, serta inflamasi derajat rendah terjadi secara bersamaan. Oleh sebab itu, osteoarthritis diklasifikasikan sebagai penyakit seluruh sendi (*whole joint disease*) yang melibatkan berbagai komponen, termasuk kartilago artikular, tulang subkondral, dan sinovium (Salman et al., 2023; Ma et al., 2025). Kompleksitas patogenesis ini juga mencerminkan keterlibatan faktor biomekanik, inflamasi kronis derajat rendah, serta proses penuaan sel, yang bahkan telah berlangsung pada tingkat molekuler sebelum perubahan struktural terdeteksi secara klinis (Sanchez-Lopez et al., 2022).

Dari sudut pandang epidemiologi, beban osteoarthritis terus menunjukkan peningkatan secara global. Data World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa prevalensi osteoarthritis mencapai 303 juta kasus pada tahun 2017 dan meningkat menjadi sekitar 528 juta pada tahun 2019. Mayoritas penderita berusia di atas 55 tahun (73%), dengan proporsi perempuan sebesar 60%. Selain itu, sekitar 344 juta individu mengalami derajat sedang hingga berat yang berpotensi memerlukan intervensi rehabilitasi. Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis tercatat sebesar 8,1% berdasarkan Riskesdas 2018, dengan angka kejadian penyakit sendi sebesar 7,3% secara nasional dan 8,86% di Jawa Barat. Prevalensi meningkat seiring pertambahan usia serta lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki (RISKESDAS, 2018; *World Health Organization*, 2023). Meningkatnya beban penyakit tersebut

mendorong fokus penelitian pada fase osteoarthritis dini, yaitu tahap ketika perubahan biologis telah terjadi meskipun kerusakan struktural belum tampak secara jelas. Pada fase ini, gangguan lebih dominan terjadi pada tingkat seluler dan molekuler. Berbagai biomarker telah diidentifikasi sebagai indikator awal aktivitas patologis bahkan sebelum perubahan dapat terdeteksi melalui pemeriksaan radiografis. Selain itu, teknologi pencitraan seperti *MRI compositional* mampu mendeteksi perubahan biokimia tulang rawan pada tahap yang sangat awal (Oei & Runhaar, 2023; Sandhu et al., 2023; Li et al., 2023).

Dalam konteks tersebut, kondrosit berperan sebagai elemen utama dalam mempertahankan integritas kartilago. Sebagai satu-satunya sel pada kartilago artikular, kondrosit bertanggung jawab terhadap sintesis dan pemeliharaan matriks ekstraseluler, termasuk kolagen tipe II dan proteoglikan (Ma et al., 2025). Dalam kondisi fisiologis, keseimbangan antara aktivitas anabolik dan katabolik dipertahankan untuk menjaga homeostasis jaringan. Namun demikian, paparan stres mekanik berlebih, inflamasi, serta perubahan lingkungan mikro sendi dapat mengganggu keseimbangan tersebut dan memicu aktivasi jalur inflamasi serta respons katabolik yang mempercepat proses degeneratif (Fan et al., 2024).

Disfungsi kondrosit ditandai oleh perubahan metabolik, penurunan kemampuan sintesis matriks, serta peningkatan aktivitas enzim katabolik seperti MMP dan ADAMTS. Kondisi ini diperparah oleh stres oksidatif, disfungsi mitokondria, serta gangguan regulasi redoks yang meningkatkan kerusakan seluler (Jiang et al., 2023; Liu et al., 2022; Chen et al., 2025). Selain itu, mekanisme adaptif seperti *autophagy* yang awalnya bersifat protektif dapat menjadi tidak efektif apabila paparan stres berlangsung kronis (Lee et al., 2024; Li et al., 2024). Akumulasi kerusakan tersebut berkontribusi terhadap terjadinya penuaan sel kondrosit yang menghasilkan mediator proinflamasi dan mempercepat progresivitas osteoarthritis (Huang & Cai, 2025).

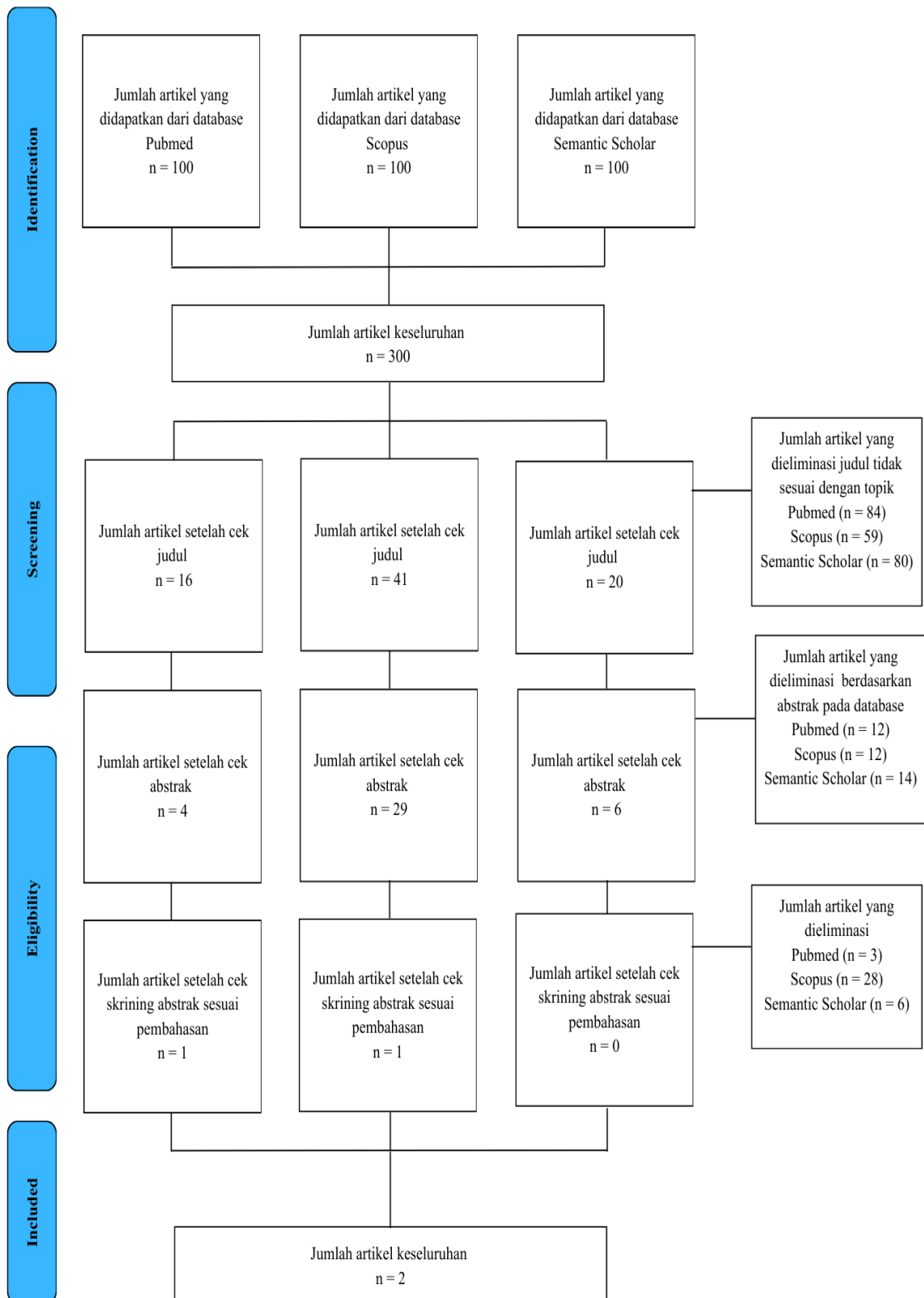
Meskipun berbagai penelitian telah mengkaji aspek-aspek tersebut, integrasi antara mekanisme adaptasi sel, jejas seluler, stres oksidatif, ketidakseimbangan metabolik, dan penuaan sel dalam satu kerangka patofisiologis yang

komprehensif masih terbatas. Oleh karena itu, kajian literatur ini bertujuan untuk menganalisis secara menyeluruh mekanisme patofisiologis yang mendasari disfungsi kondrosit pada fase awal osteoarthritis, dengan menekankan keterkaitan antara perubahan biologis seluler dan progresivitas degenerasi kartilago.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *systematic review* untuk mengidentifikasi, menyeleksi, serta mensintesis bukti ilmiah terkait mekanisme patofisiologis disfungsi kondrosit pada osteoarthritis dini, khususnya pada populasi lanjut usia. Proses penyusunan dan pelaporan kajian mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020)* guna memastikan transparansi, konsistensi, serta replikasi dalam proses seleksi studi (Page et al., 2021). Perumusan pertanyaan penelitian dan strategi penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kerangka *PECO* (Population, Exposure, Comparator, Outcome) (Morgan et al., 2018), dengan populasi berupa individu usia lanjut atau kelompok berisiko osteoarthritis dini, paparan berupa disfungsi kondrosit akibat stres mekanik, stres oksidatif, gangguan keseimbangan redoks, disfungsi mitokondria, serta proses penuaan sel, pembandingan berupa kondisi kondrosit normal, dan luaran berupa degradasi matriks ekstraseluler, ketidakseimbangan anabolik–katabolik, peningkatan mediator inflamasi, serta perubahan biologis yang berkontribusi terhadap inisiasi *early osteoarthritis* dini. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data *PubMed*, *Scopus*, dan *Semantic Scholar* dengan rentang publikasi tahun 2016–2026, menggunakan kombinasi kata kunci “*early osteoarthritis*”, “*chondrocytes*”, dan “*chondrocyte dysfunction*” yang disesuaikan dengan sintaks masing-masing basis data. Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian asli atau tinjauan sistematis yang membahas mekanisme molekuler maupun seluler kondrosit pada osteoarthritis dini, tersedia dalam teks lengkap, ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris, serta sesuai dengan komponen *PECO*. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel duplikat, publikasi tanpa metodologi yang jelas,

studi yang tidak berfokus pada mekanisme biologis kondrosit, serta artikel yang tidak dapat diakses secara penuh. Hasil pencarian awal menghasilkan 300 artikel, masing-masing 100 artikel dari setiap basis data. Setelah proses penyaringan berdasarkan judul, diperoleh 16 artikel dari *PubMed*, 41 dari *Scopus*, dan 20 dari *Semantic Scholar*. Penyaringan berdasarkan abstrak selanjutnya menghasilkan 4 artikel dari *PubMed*, 29 dari *Scopus*, dan 6 dari *Semantic Scholar*. Tahap skrining lanjutan mengeliminasi sebagian besar artikel sehingga tersisa 1 artikel dari *PubMed* dan 1 artikel dari *Scopus* yang memenuhi kriteria inklusi, sementara tidak ada artikel dari *Semantic Scholar* yang memenuhi syarat. Dengan demikian, total 2 artikel diikutsertakan dalam sintesis akhir dan telah melalui penilaian kualitas metodologis menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist*. Seluruh proses seleksi studi disajikan dalam diagram alur *PRISMA 2020*.



Gambar 1. Bagan PRISMA

3. HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran literatur pada tiga basis data, yaitu *PubMed*, *Scopus*, dan *Semantic Scholar*, masing-masing diperoleh 100 artikel sehingga total artikel yang teridentifikasi pada tahap awal adalah 300 artikel. Pada tahap *screening* berdasarkan judul, dilakukan eliminasi terhadap artikel yang tidak sesuai dengan topik penelitian, yaitu sebanyak 84 artikel dari *PubMed*, 59 artikel dari *Scopus*, dan 80 artikel dari *Semantic Scholar*. Setelah proses tersebut, tersisa 16 artikel dari *PubMed*, 41 artikel dari *Scopus*, dan 20 artikel dari *Semantic Scholar* untuk dilakukan peninjauan lebih lanjut.

Tahap berikutnya adalah penyaringan berdasarkan abstrak. Pada tahap ini dieliminasi 12 artikel dari *PubMed*, 12 artikel dari *Scopus*, dan 14 artikel dari *Semantic Scholar*, sehingga tersisa 4 artikel dari *PubMed*, 29 artikel dari *Scopus*, dan 6 artikel dari *Semantic Scholar* yang dinilai masih relevan. Selanjutnya dilakukan skrining lebih lanjut terhadap kesesuaian isi abstrak dengan fokus pembahasan penelitian. Pada tahap ini dieliminasi 3 artikel dari *PubMed*, 28 artikel dari *Scopus*, dan 6 artikel dari *Semantic Scholar*. Hasilnya diperoleh 1 artikel dari *PubMed* dan 1 artikel dari *Scopus* yang memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut, sedangkan tidak ada artikel dari *Semantic Scholar* yang memenuhi kriteria.

Pada tahap *eligibility*, kedua artikel tersebut kemudian dilakukan penilaian kualitas menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tool*. Hasil penilaian menunjukkan bahwa kedua artikel memenuhi kriteria kualitas metodologis dan relevan untuk dianalisis lebih lanjut dalam *literature review* ini. Selanjutnya, karakteristik penelitian serta temuan utama dari kedua artikel tersebut dianalisis dan disajikan secara sistematis dalam bentuk tabel untuk mempermudah pemahaman mengenai desain penelitian, tujuan penelitian, metode yang digunakan, serta hasil utama dari masing-masing studi.

Tabel 1. Hasil dan Penelusuran Jurnal dan Artikel

NO	JUDUL ARTIKEL	PENULIS DAN TAHUN	METODE PENELITIAN	HASIL
1	<i>Identification of Chondrocyte Stemness-Associated Biomarkers in Osteoarthritis Using Bioinformatics and Machine Learning Approaches</i>	Siyi Xie, Meiling Liu, Yuzhong Wang, Shuxing Cao, Yiming Yang, Ruixue Chen, Tianlin Gao, Jun Ma, Zhe Lv, dan Yongzhou Song (2026)	Penelitian menggunakan pendekatan bioinformatika dan <i>machine learning</i> dengan memanfaatkan beberapa dataset ekspresi gen dari <i>database GEO</i> . Analisis meliputi identifikasi <i>differentially expressed genes</i> (DEGs), analisis jaringan gen menggunakan <i>WGCNA</i> , serta seleksi gen kunci menggunakan algoritma <i>LASSO</i> , <i>Random Forest</i> , <i>SVM</i> , dan <i>XGBoost</i> . Validasi dilakukan melalui analisis <i>ROC</i> dan	Penelitian mengidentifikasi sejumlah gen yang berkaitan dengan karakteristik <i>stemness</i> kondrosit pada osteoarthritis. Hasil analisis menunjukkan tiga gen utama yaitu <i>WWP2</i> , <i>CDKN1A</i> , dan <i>CRTAC1</i> yang berpotensi menjadi biomarker diagnostik. Gen-gen tersebut juga menunjukkan hubungan dengan infiltrasi sel imun pada jaringan kartilago osteoarthritis.

			<i>immunohistochemistry.</i>	
2	<i>Unveiling the ESRI Dysfunction Orchestrates the Link Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposure to Osteoarthritis: Insights from Network Toxicology and Experimental Validation</i>	Jin Dang, Yuxin Zhang, Yuxin Li, Zhenzhen Wang, Yujie Zhao, dan Qiang Sun (2026)	Studi menggunakan pendekatan <i>network toxicology</i> dan bioinformatika untuk menganalisis hubungan antara paparan <i>PFAS</i> dan osteoarthritis. Data gen diperoleh dari <i>database CTD</i> dan <i>GEO</i> , kemudian dianalisis menggunakan analisis diferensial gen, <i>LASSO</i> , <i>enrichment pathway</i> , serta <i>molecular docking</i> . Hasil analisis selanjutnya divalidasi melalui <i>single-cell RNA sequencing</i> dan eksperimen <i>in vitro</i> pada sel kondrosit.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan <i>PFAS</i> , khususnya <i>PFOA</i> dan <i>PFOS</i> , berpotensi memicu disfungsi kondrosit melalui gangguan pada gen <i>ESRI</i> . Disfungsi <i>ESRI</i> diidentifikasi sebagai mekanisme penting yang menghubungkan paparan bahan kimia lingkungan dengan perkembangan osteoarthritis.

4. PEMBAHASAN

Osteoarthritis merupakan penyakit degeneratif pada sendi yang ditandai oleh kerusakan progresif pada kartilago artikular, perubahan pada tulang subkondral, serta peradangan pada jaringan sendi yang menyebabkan nyeri, kekakuan, dan penurunan fungsi sendi (Meng et al., 2025). Pada tahap awal osteoarthritis, perubahan fungsi biologis kondrosit dapat terjadi bahkan sebelum kerusakan struktural kartilago terlihat secara jelas, sehingga disfungsi kondrosit berperan sebagai peristiwa kunci yang memicu terganggunya homeostasis jaringan kartilago.

Proses ini terjadi melalui interaksi kompleks antara faktor mekanis, inflamasi, dan metabolik yang secara bertahap menggeser keseimbangan fisiologis jaringan kartilago menuju dominasi aktivitas katabolik. Pada fase awal osteoarthritis, tekanan mekanis berulang pada tulang rawan dapat mengganggu keseimbangan aktivitas anabolik dan katabolik kondrosit sehingga memicu degradasi matriks ekstraseluler (Cheng et al., 2024). Selain faktor mekanik, mediator inflamasi yang dilepaskan oleh jaringan sinovium maupun kondrosit juga memperburuk kondisi tersebut dengan meningkatkan ekspresi enzim pendegradasi matriks yang merusak integritas kartilago (Cheng et al., 2024).

Salah satu mekanisme utama yang berperan dalam patogenesis osteoarthritis adalah aktivasi jalur inflamasi yang dimediasi oleh sitokin proinflamasi. Pada tahap dini osteoarthritis, sitokin seperti *IL-1 β* dan *TNF- α* diketahui mengaktifkan jalur pensinyalan *NF- κ B* dan *MAPK* pada kondrosit sehingga meningkatkan ekspresi enzim katabolik seperti *MMP-13* dan anggota *matrix metalloproteinases* lainnya yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler kartilago (Coppola et al., 2024). Aktivasi *IL-1 β* pada reseptornya memicu jalur *NF- κ B* dan *MAPK* yang meningkatkan ekspresi *MMPs* dan *ADAMTS* serta menekan sintesis kolagen tipe II dan proteoglikan sehingga mempercepat kerusakan matriks kartilago (Molnar et al., 2021).

Mekanisme serupa juga terjadi pada *TNF- α* yang berikatan dengan reseptor *TNFR1* pada kondrosit, mengaktifkan jalur *NF- κ B* dan *MAPK*, meningkatkan ekspresi gen katabolik seperti *MMPs* dan *ADAMTSs*, menekan sintesis matriks, serta memicu apoptosis kondrosit yang pada akhirnya mempercepat degradasi matriks tulang rawan pada fase awal osteoarthritis (He et al., 2026).

Aktivasi jalur *NF- κ B* pada kondrosit memiliki peran penting dalam mengatur ekspresi berbagai mediator inflamasi dan enzim katabolik yang terlibat dalam degradasi matriks kartilago. Pada fase dini

osteoarthritis, aktivasi berlebihan jalur ini menyebabkan peningkatan ekspresi gen katabolik seperti *MMPs* dan *ADAMTS* yang mempercepat kerusakan jaringan kartilago (Saito & Tanaka, 2017). Hal ini juga didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa stimulasi *IL-1 β* pada kultur kondrosit manusia meningkatkan ekspresi *MMP-3*, *MMP-9*, *MMP-13* serta aggrekanase *ADAMTS-4* dan *ADAMTS-5* bersamaan dengan aktivasi jalur *NF- κ B*. Peningkatan ekspresi enzim tersebut dapat ditekan melalui regulasi jalur *NF- κ B*, yang menunjukkan bahwa jalur ini merupakan regulator penting dalam respons katabolik kondrosit pada osteoarthritis (Chen et al., 2019).

Selain mekanisme inflamasi, proses penuaan juga berkontribusi terhadap terjadinya disfungsi kondrosit. Pada fase awal osteoarthritis, penuaan jaringan kartilago ditandai oleh akumulasi produk akhir glikasi lanjut serta penurunan respons terhadap faktor pertumbuhan, yang pada akhirnya menurunkan aktivitas anabolik kondrosit dan meningkatkan respons katabolik sel (Bruggen et al., 2025). Kondisi ini menyebabkan kemampuan regeneratif kartilago menurun sehingga jaringan menjadi lebih rentan terhadap kerusakan.

Perubahan fenotipe kondrosit juga menjadi salah satu mekanisme penting dalam perkembangan osteoarthritis. Pada kondisi patologis, kondrosit dapat mengalami transisi menuju fenotipe hipertrofik yang ditandai oleh peningkatan ekspresi enzim katabolik dan mediator inflamasi. Proses ini merupakan bagian dari kaskade patologis yang memperburuk degradasi tulang rawan pada osteoarthritis (Wang et al., 2022). Pada tahap dini osteoarthritis, kondrosit hipertrofik menunjukkan peningkatan ekspresi *matrix metalloproteinase* dan sitokin proinflamasi yang memperkuat lingkungan mikro inflamasi di dalam sendi (Hosseinzadeh et al., 2024). Respons maladaptif ini tidak hanya mempercepat pemecahan matriks ekstraseluler tetapi juga mengganggu keseimbangan antara proses anabolik dan katabolik yang diperlukan untuk mempertahankan integritas kartilago (Cheng et al., 2024). Akibatnya, siklus peradangan dan degradasi matriks yang terus berlangsung dapat menyebabkan gangguan fungsi sendi dan peningkatan nyeri pada pasien osteoarthritis (Geisler et al., 2022).

Selama proses diferensiasi abnormal tersebut, kondrosit hipertrofik juga menunjukkan peningkatan ekspresi kolagen tipe X. Meskipun kolagen tipe X secara fisiologis berperan dalam proses osifikasi endokondral, keberadaannya pada kartilago osteoarthritis mencerminkan diferensiasi kondrosit yang menyimpang dari proses pematangan normal (Wang et al., 2022). Kondisi ini tidak hanya

memperburuk degradasi matriks kartilago tetapi juga berkontribusi terhadap kalsifikasi jaringan kartilago yang semakin memperparah kondisi patologis osteoarthritis (Aggarwal et al., 2022).

Selain perubahan fenotipe sel, gangguan metabolisme kondrosit juga berperan dalam perkembangan osteoarthritis. Pada fase awal osteoarthritis, kondrosit mengalami perubahan metabolisme yang ditandai oleh peningkatan aktivitas glikolisis, peningkatan produksi laktat, serta gangguan fungsi mitokondria yang menyebabkan penurunan produksi ATP dan peningkatan stres oksidatif (Adam et al., 2024). Kondisi ini berkaitan dengan terjadinya *metabolic shift* dari fosforilasi oksidatif mitokondria menuju peningkatan glikolisis yang dimediasi oleh perubahan aktivitas enzim metabolik seperti *hexokinase-2 (HK2)* yang berperan dalam *reprogramming metabolisme* kondrosit (Bao et al., 2022). Perubahan metabolisme energi tersebut tidak hanya memengaruhi keseimbangan redoks sel tetapi juga berdampak pada kemampuan kondrosit dalam mempertahankan sintesis komponen utama matriks kartilago selama perkembangan osteoarthritis (Han et al., 2025).

Stres oksidatif merupakan faktor penting yang mempercepat kerusakan kartilago pada osteoarthritis. Pada fase awal osteoarthritis, peningkatan produksi *ROS* yang salah satunya dipicu oleh aktivitas enzim *NOX1* dapat mengganggu homeostasis kondrosit dan memicu proses inflamasi serta degradasi matriks kartilago (Tao et al., 2024). Stres mekanik moderat sebenarnya dapat mengaktifkan sistem antioksidan *Nrf2* dan menekan jalur *NF-κB* sehingga berperan protektif terhadap degradasi kartilago (Han et al., 2024). Namun pada kondisi patologis, akumulasi *ROS* yang berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan redoks yang memicu kerusakan biomolekul penting seperti DNA, lipid, dan protein (Jiang et al., 2023; Fan et al., 2024). Kerusakan ini kemudian memicu penuaan sel (*cellular senescence*), apoptosis kondrosit, serta gangguan homeostasis matriks kartilago yang mempercepat progresi osteoarthritis (Kan et al., 2021).

Disfungsi mitokondria juga menjadi faktor penting dalam patogenesis awal osteoarthritis. Gangguan fungsi mitokondria menyebabkan penurunan aktivitas rantai respirasi dan potensi membran mitokondria sehingga meningkatkan produksi *ROS* serta menurunkan produksi energi seluler (Liu et al., 2019). Pada tahap dini osteoarthritis, kondisi ini memicu stres oksidatif, kerusakan DNA mitokondria, serta aktivasi respons katabolik pada kondrosit sebelum kerusakan jaringan terlihat secara makroskopik (Zheng et al., 2021). Peningkatan *ROS* akibat disfungsi mitokondria juga dapat memicu

apoptosis kondrosit serta akumulasi sel senesens yang melepaskan mediator inflamasi melalui *senescence-associated secretory phenotype (SASP)* (Dalmao-Fernández et al., 2024).

Akumulasi kondrosit senesens berperan penting dalam mempercepat degenerasi kartilago karena sel-sel tersebut melepaskan berbagai mediator inflamasi dan enzim proteolitik yang memperburuk degradasi matriks ekstraseluler (Zhang et al., 2026). Senescence kondrosit dapat dipicu oleh stres oksidatif, hipoksia jaringan, maupun disfungsi organel seperti mitokondria yang terjadi sebelum kerusakan struktural kartilago terlihat secara jelas (Huang & Cai, 2025). Kondrosit yang mengalami senesens kemudian melepaskan mediator *SASP* termasuk *MMP-13* dan *ADAMTS* yang menurunkan sintesis kolagen tipe II serta meningkatkan degradasi matriks kartilago (Zhao & Wu, 2025). Selain itu, mediator inflamasi seperti *ROS*, *nitric oxide (NO)*, *IL-1β*, dan *TNF-α* juga berperan dalam menginduksi apoptosis kondrosit melalui berbagai jalur pensinyalan yang mempercepat progresi osteoarthritis (Xiao et al., 2023).

Selain faktor biokimia, mekanotransduksi juga memiliki peran penting dalam regulasi fungsi kondrosit. Kanal ion mekanosensitif seperti *TRPV4* dan *PIEZO1* berfungsi mentransduksi rangsangan mekanik pada kondrosit dan berperan dalam mempertahankan homeostasis kartilago (Scheriff & Eldridge, 2026). Namun pada fase awal osteoarthritis, aktivasi abnormal kanal ini akibat kerusakan matriks periseluler dapat memicu apoptosis kondrosit dan meningkatkan katabolisme matriks kartilago. Aktivasi *Piezol* oleh stres mekanik diketahui menghambat mitofagi melalui penurunan jalur *PINK1/Parkin* dan *BNIP3* sehingga meningkatkan stres oksidatif dan apoptosis kondrosit (Yu et al., 2025). Gangguan mitofagi tersebut menyebabkan akumulasi mitokondria yang rusak, peningkatan *ROS*, serta gangguan metabolik yang mempercepat kerusakan kartilago pada osteoarthritis (Yu et al., 2025).

Pada fase awal osteoarthritis, *autophagy* sebenarnya diaktifkan sebagai mekanisme adaptif terhadap stres mekanik dan stres oksidatif untuk mempertahankan homeostasis sel kondrosit (Andrei et al., 2024). Namun gangguan regulasi *autophagy* dapat memperburuk kerusakan kartilago. Selain itu, disregulasi protein matriks ekstraseluler seperti Asporin, Fibulin-3, dan CILP juga dapat mengganggu interaksi matriks dan sinyal katabolik sehingga mempercepat degradasi jaringan kartilago (Chen et al., 2025).

Kondrosit merupakan satu-satunya tipe sel pada kartilago artikular yang bertanggung jawab terhadap

sintesis serta pemeliharaan komponen matriks ekstraseluler. Oleh karena itu, disfungsi kondrosit secara langsung memengaruhi integritas jaringan kartilago dan berkontribusi terhadap degenerasi yang terjadi pada osteoarthritis (Huang et al., 2025). Pada kartilago sehat, sintesis kolagen tipe II dan *aggrecan* seimbang dengan degradasi matriks. Namun pada fase awal osteoarthritis mulai terjadi dominasi aktivitas katabolik yang ditandai oleh peningkatan ekspresi enzim degradasi seperti *MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-13*, *ADAMTS-4*, dan *ADAMTS-5* serta penurunan jalur anabolik (Qiu et al., 2026). Kondrosit juga menunjukkan penurunan ekspresi gen anabolik seperti *SOX9*, *collagen II*, dan *aggrecan* serta peningkatan ekspresi gen katabolik seperti *MMP-1*, *MMP-9*, *MMP-13*, dan *ADAMTS-5* yang mencerminkan pergeseran dari sintesis menuju degradasi matriks (Fang et al., 2024).

Perubahan biokimia awal pada osteoarthritis meliputi penurunan proteoglikan seperti *aggrecan* serta degradasi kolagen tipe II melalui aktivitas protease matriks seperti *MMP* dan *ADAMTS* sehingga terjadi ketidakseimbangan antara produksi dan kerusakan matriks ekstraseluler (Semenistaja et al., 2023). Peningkatan kadar biomarker enzim proteolitik seperti *ADAMTS-4*, *ADAMTS-5*, dan *MMP-13* juga diketahui berkorelasi dengan progresi kerusakan kartilago pada osteoarthritis lutut (Esmez et al., 2026). Selain itu, kematian kondrosit melalui mekanisme apoptosis dan *chondroptosis* berkaitan erat dengan perubahan struktural matriks kartilago, yang menunjukkan bahwa hilangnya fungsi kondrosit berkontribusi langsung terhadap degenerasi jaringan pada osteoarthritis (Salucci et al., 2022).

Secara keseluruhan, berbagai mekanisme tersebut menunjukkan bahwa disfungsi kondrosit pada fase awal osteoarthritis merupakan hasil interaksi kompleks antara inflamasi, stres oksidatif, perubahan metabolisme, disfungsi mitokondria, serta ketidakseimbangan antara aktivitas anabolik dan katabolik matriks kartilago. Interaksi berbagai jalur molekuler tersebut mengganggu homeostasis jaringan kartilago, memicu degradasi matriks ekstraseluler, serta berkontribusi terhadap inisiasi dan progresivitas degenerasi kartilago pada osteoarthritis.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil kajian literatur ini menunjukkan bahwa disfungsi kondrosit berperan penting dalam tahap awal terjadinya osteoarthritis, yang dipicu oleh berbagai mekanisme yang saling berkaitan seperti stres mekanik, respons inflamasi, gangguan metabolisme sel, serta penuaan seluler yang secara bertahap mengganggu keseimbangan homeostasis

jaringan kartilago. Dalam kondisi normal, kondrosit menjaga keseimbangan antara pembentukan dan degradasi matriks ekstraseluler, namun pada fase awal osteoarthritis keseimbangan tersebut terganggu sehingga aktivitas katabolik meningkat dan menyebabkan kerusakan komponen utama matriks kartilago, terutama kolagen tipe II dan *aggrecan*. Disfungsi ini juga melibatkan aktivasi jalur inflamasi, peningkatan produksi enzim perusak matriks, gangguan fungsi mitokondria, serta peningkatan stres oksidatif akibat akumulasi *reactive oxygen species (ROS)*. Ketidakseimbangan regulasi redoks dan perubahan metabolisme energi sel semakin memperburuk kondisi dengan menurunkan kemampuan kondrosit dalam mempertahankan integritas matriks kartilago. Pada tahap lanjut, akumulasi stres seluler memicu terjadinya penuaan sel (*cellular senescence*), di mana kondrosit tetap aktif secara metabolik tetapi menghasilkan mediator inflamasi dan enzim degradasi matriks melalui mekanisme *senescence-associated secretory phenotype (SASP)*, sehingga memperkuat lingkungan yang bersifat katabolik dan mempercepat kerusakan kartilago. Secara keseluruhan, interaksi antara adaptasi dan jejas seluler, gangguan keseimbangan redoks, ketidakseimbangan proses anabolik dan katabolik, serta penuaan kondrosit menjadi rangkaian mekanisme utama dalam patogenesis osteoarthritis fase dini.

Berdasarkan hasil tersebut, penelitian selanjutnya disarankan untuk mengembangkan metode deteksi dini osteoarthritis melalui pemanfaatan biomarker yang berkaitan dengan disfungsi kondrosit, seperti mediator inflamasi, penanda stres oksidatif, dan faktor yang berhubungan dengan proses *cellular senescence*, sehingga memungkinkan diagnosis pada tahap awal sebelum terjadi kerusakan kartilago yang lebih luas. Selain itu, penelitian perlu difokuskan pada pengembangan terapi yang menargetkan mekanisme molekuler kondrosit, termasuk jalur inflamasi, stres oksidatif, dan fungsi mitokondria, serta terapi yang menargetkan proses penuaan sel melalui penggunaan agen senolitik (*senolytic agents*) maupun senomorfik (*senomorphic agents*) untuk menekan produksi mediator inflamasi dan enzim degradasi matriks. Mengingat kompleksitas patogenesis osteoarthritis yang melibatkan faktor mekanik, inflamasi, metabolik, dan penuaan sel, pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan biologi molekuler, biomekanika, dan metabolisme seluler sangat diperlukan guna memperoleh pemahaman yang lebih menyeluruh serta mendukung pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang lebih efektif.

6. REFERENSI

- Adam, M. S., Zhuang, H., Ren, X., Zhang, Y., & Zhou, P. (2024). The metabolic characteristics and changes of chondrocytes in vivo and in vitro in osteoarthritis. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1393550. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1393550>
- Aggarwal, N., Kitano, S., Puah, G. R. Y., Kittelmann, S., Hwang, I. Y., & Chang, M. W. (2022). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews*. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431>
- Amalia, P. B. A., Astuti, D., & Widyastuti, R. (2024). Analisis faktor risiko terjadinya osteoarthritis. *CoMPHI Journal: Community Medicine and Public Health of Indonesia Journal*, 4(2). <https://doi.org/10.37148/comphijournal.v4i2.158>
- Andrei, C., Mihai, D. P., Nitulescu, G. M., Nitulescu, G., & Zancirescu, A. (2024). Modulating autophagy in osteoarthritis: Exploring emerging therapeutic drug targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24), 13695. <https://doi.org/10.3390/ijms252413695>
- Arra, M., & Abu-Amer, Y. (2023). Cross-talk of inflammation and chondrocyte intracellular metabolism in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 31(8), 1012–1021. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.04.003>
- Bao, C., Zhu, S., Song, K., & He, C. (2022). HK2: A potential regulator of osteoarthritis via glycolytic and non-glycolytic pathways. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00943-y>
- Bruggen, M. M. van der, Greevenbroek, M. M. J. van, Spronck, B., Stehouwer, C. D. A., Delhaas, T., Reesink, K. D., & Schalkwijk, C. G. (2025). Plasma reactive dicarbonyls are not independently associated with arterial stiffness: The Maastricht Study. *American Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaf068>
- Chen, H., Jia, Z., Li, Y., Zheng, S., Xu, Y., Liu, Y., Shen, Y., Liu, J., & Zheng, M. (2025). Mechanisms and regulatory networks of extracellular matrix-related proteins in cartilage degeneration of osteoarthritis [Preprint]. Preprints.org. <https://doi.org/10.20944/preprints202510.2364.v1>
- Chen, K., Qin, C., Ji, C., Yu, Y., Wu, Y., Xu, L., Jiang, Y., & Zou, G. (2025). Astragalus polysaccharide alleviates oxidative stress and senescence in chondrocytes in osteoarthritis via GCN2/ATF4/TXN axis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 310(Pt 3), 143285. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.143285>
- Chen, X., Zhang, C., Wang, X., & Huo, S. (2019). Juglanin inhibits IL-1 β -induced inflammation in human chondrocytes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 3614–3620. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1657877>
- Cheng, A., Zhang, S., Meng, F., Xing, M., Liu, H., Yang, G., & Gao, Y. (2024). Nanosuspension-Loaded Dissolving Microneedle Patches for Enhanced Transdermal Delivery of a Highly Lipophilic Cannabidiol. *International Journal of Nanomedicine*. <https://doi.org/10.2147/ijn.s452207>
- Coppola, C., Greco, M., Munir, A., Musarò, D., Quarta, S., Massaro, M., Lionetto, M. G., & Maffia, M. (2024). Osteoarthritis: Insights into diagnosis, pathophysiology, therapeutic avenues, and the potential of natural extracts. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(5), 4082–4124. <https://doi.org/10.3390/cimb46050251>
- Dalmao-Fernández, A., Hermida-Gómez, T., Nogueira-Recalde, U., Rego-Pérez, I., Blanco-García, F. J., & Fernández-Moreno, M. (2024). Mitochondrial role on cellular apoptosis, autophagy, and senescence during osteoarthritis pathogenesis. *Cells*, 13(11), 976. <https://doi.org/10.3390/cells13110976>
- Dang, J., Shao, X., Cheng, D., Liu, L., Yang, Z., & Zhang, Z. (2026). Unveiling the ESR1 dysfunction orchestrates the link per- and polyfluoroalkyl substances exposure to osteoarthritis: Insights from multi-scale evidence. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 309, 119538. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119538>
- Esmez, O., Ercan, Z., Yilmaz, S., & Doğru, M. S. (2026). Serum biomarkers reflecting progression of knee osteoarthritis: A stage-based evaluation of TGF- β 3, ADAMTS-4, ADAMTS-5, and MMP-13. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 27(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12891-026-09613-3>

- Fang, S., Zhang, B., Xiang, W., Zheng, L., Wang, X., Li, S., Zhang, T., Feng, D., Gong, Y., Wu, J., Yuan, J., Wu, Y., Zhu, Y., Liu, E., & Ni, Z. (2024). Natural products in osteoarthritis treatment: Bridging basic research to clinical applications. *Chinese Medicine*, 19, 25. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00899-w>
- Fan, F., Yang, C., Piao, E., Shi, J., & Zhang, J. (2024). Mechanisms of chondrocyte regulated cell death in osteoarthritis: Focus on ROS-triggered ferroptosis, parthanatos, and oxeiptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 705, 149733. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149733>
- Geisler, C., Schlicht, K., Knappe, C., Rohmann, N., Hartmann, K., Türk, K., Settgaß, U., Schulte, D. M., Demetrowitsch, T., Jensen-Kroll, J., & Pisarevskaja, A. (2022). Cohort profile: the Food Chain Plus (FoCus) cohort. *European Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00924-y>
- Guo, P., Alhaskawi, A., Moqbel, S. A. A., & Pan, Z. (2025). Recent development of mitochondrial metabolism and dysfunction in osteoarthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1538662. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1538662>
- Guo, X., Xi, L., Yu, M., Fan, Z., Wang, W., Ju, A., Liang, Z., Zhou, G., & Ren, W. (2023). Regeneration of articular cartilage defects: Therapeutic strategies and perspectives. *Journal of Tissue Engineering*, 14. <https://doi.org/10.1177/20417314231164765>
- Han, J., Kim, Y. H., & Han, S. (2025). Increased oxidative phosphorylation through pyruvate dehydrogenase kinase 2 deficiency ameliorates cartilage degradation in mice with surgically induced osteoarthritis. *Experimental & Molecular Medicine*, 57, 390–401. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01400-9>
- Han, J., Zhan, L.-N., Huang, Y., Guo, S., Zhou, X., Kapilevich, L., Wang, Z., Ning, K., Sun, M., & Zhang, X.-A. (2024). Moderate mechanical stress suppresses chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis by regulating NF- κ B p65/GPX4 signaling pathway. *Scientific Reports*, 14, 5078. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55629-x>
- He, Z., Hao, H., Chen, B., Li, X., Mao, D., Jin, Y., Zhao, K., & Chen, G. (2026). Pathogenesis and therapeutic strategies of osteoarthritis: Roles of immune cells, inflammatory mediators, and pathogenic signaling pathways. *Immunity & Inflammation*, 2, 3. <https://doi.org/10.1007/s44466f-025-00022-0>
- Hosseinzadeh, M., Saber, N., Bidar, S. S., Hashemi, S., Teymoori, F., Mirzaei, M., Nadjarzadeh, A., & Rahideh, S. T. (2024). Association of dietary and lifestyle inflammatory indices with type 2 diabetes risk in Iranian adults. *BMC Endocrine Disorders*. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01673-7>
- Huang, C., Zeng, B., Zhou, B., Chen, G., Zhang, Q., Hou, W., Xiao, G., Duan, L., Hong, N., & Jin, W. (2025). Single-cell transcriptomic analysis of chondrocytes in cartilage and pathogenesis of osteoarthritis. *Genes & Diseases*, 12, 101241. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101241>
- Huang, K., & Cai, H. (2025). The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis pathogenesis and therapeutic implications. *Experimental Gerontology*, 208, 112828. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112828>
- Jiang, W., Li, M., Jiao, G., & Lin, H. (2023). Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence: The pathogenesis of knee osteoarthritis. *Tissue and Cell*, 85, 102213. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115552>
- Kan, S., Duan, M., Liu, Y., Wang, C., & Xie, J. (2021). Role of Mitochondria in Physiology of Chondrocytes and Diseases of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Cartilage*, 13(2_suppl), 1102S–1121S. <https://doi.org/10.1177/19476035211063858>
- Lee, D.-Y., Bahar, M. E., Kim, C.-W., Seo, M.-S., Song, M.-G., Song, S.-Y., Kim, S.-Y., Kim, D.-R., & Kim, D.-H. (2024). Autophagy in osteoarthritis: A double-edged sword in cartilage aging and mechanical stress response: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(10), 3005. <https://doi.org/10.3390/jcm13103005>
- Li, M., Vora, L. K., Peng, K., Sabri, A. H. B., Qin, N., Abbate, M., Paredes, A. J., McCarthy, H. O., & Donnelly, R. F. (2024). Novel nano-in-micro fabrication technique of diclofenac nanoparticles loaded microneedle patches for localised and systemic drug delivery. *Biomaterials Advances*. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213889>

- Li, W., Tao, C., Mao, M., & Zhu, K. (2023). The Nrf2/HMGB1/NF- κ B axis modulates chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation in osteoarthritis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 55(5), 818–830. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023078>
- Li, Y., Liu, Y., & Zhang, H. (2024). Understanding the molecular mechanism of chondrocyte apoptosis in osteoarthritis. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 1102. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09945-w>
- Li, Z., Huang, Z., Bai, L., & Guo, B. (2023). Ferroptosis in osteoarthritis: From mechanism to therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1182352. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1182352>
- Liu, L., Luo, P., Yang, M., Wang, J., Hou, W., & Xu, P. (2022). The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 1001212. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1001212>
- Liu, H., Li, Z., Cao, Y., Cui, Y., Yang, X., Meng, Z., & Wang, R. (2019). Effect of chondrocyte mitochondrial dysfunction on cartilage degeneration: A possible pathway for osteoarthritis pathology at the subcellular level. *Molecular Medicine Reports*, 20(4), 3308–3316. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10559>
- Ma, Y., Yang, X., Jiang, M., Zhang, H., Liu, Y., & Wang, L. (2025). Alone or in combination, hyaluronic acid and chondroitin sulfate alleviate extracellular matrix degradation in osteoarthritis by inhibiting the NF- κ B pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 20, 11. <https://doi.org/10.1186/s13018-024-05411-6>
- Meng, Y., Wu, S., Liu, S., & Yang, Y. (2025). Microenvironmental response-based treatment of osteoarthritis is a highly effective and durable program: A review. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 20, 966. <https://doi.org/10.1186/s13018-025-06399-3>
- Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., Rod, E., Čukelj, F., Vrdoljak, T., Vidović, D., Starešinić, M., Sabalić, S., Dobričić, B., Petrović, T., Antičević, D., Borić, I., Košir, R., Zmrzljak, U. P., & Primorac, D. (2021). Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>
- Morgan, R. L., Whaley, P., Thayer, K. A., & Schünemann, H. J. (2018). Identifying the PECO: A framework for formulating questions in systematic reviews for environmental health. *Environment International*, 121, 1027–1031. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.015>
- Oei, E. H. G., & Runhaar, J. (2023). Imaging of early-stage osteoarthritis: the needs and challenges for diagnosis and classification. *Skeletal radiology*, 52(11), 2031–2036. <https://doi.org/10.1007/s00256-023-04355-y>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Qiao, L., et al. (2025). Epidemiological trends of osteoarthritis at the global, regional, and national levels from 1990 to 2021 and projections to 2050. *Arthritis Research & Therapy*, 27, 199. <https://doi.org/10.1186/s13075-025-03658-w>
- Qiu, L., Alhaskawi, A., & Moqbel, S. A. A. (2026). Osteoarthritis multitissue pathology, molecular mechanisms, clinical management, and emerging precision and regenerative therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1697192. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1697192>
- Riskesdas. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Roelofs, A. J., & De Bari, C. (2024). Osteoarthritis year in review 2023: Biology. *Osteoarthritis and Cartilage*, 32(2), 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.002>
- Saito, T., & Tanaka, S. (2017). Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- κ B. *Arthritis Research & Therapy*, 19, 94. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1296-y>

- Salman, L. A., Ahmed, G., Dakin, S. G., Kendrick, B., & Price, A. (2023). Osteoarthritis: A narrative review of molecular approaches to disease management. *Arthritis Research & Therapy*, 25, 27. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03006-w>
- Salucci, S., Falcieri, E., & Battistelli, M. (2022). Chondrocyte death involvement in osteoarthritis. *Cell and Tissue Research*, 389, 159–170. <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03639-4>
- Sanchez-Lopez, E., Coras, R., Torres, A., Lane, N. E., & Guma, M. (2022). Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nature Reviews Rheumatology*, 18(5), 258–275. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00749-9>
- Sandhu, A., Rockel, J. S., Lively, S., & Kapoor, M. (2023). Emerging molecular biomarkers in osteoarthritis pathology. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 15, 1–12. <https://doi.org/10.1177/1759720X231177116>
- Scerif, F., & Eldridge, S. E. (2026). Osteoarthritis year in review 2025: Biology. Osteoarthritis and cartilage, 34(2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2025.12.013>
- Semenistaja, S., Skuja, S., Kadiša, A., & Groma, V. (2023). Healthy and osteoarthritis-affected joints facing the cellular crosstalk. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4120. <https://doi.org/10.3390/ijms2404412>
- Shao, Y., Zhang, H., Guan, H., Wu, C., Qi, W., Yang, L., Yin, J., Zhang, H., Liu, L., Lu, Y., Zhao, Y., Zhang, S., Zeng, C., Wang, G., Bai, X., & Cai, D. (2024). PDZK1 protects against mechanical overload-induced chondrocyte senescence and osteoarthritis by targeting mitochondrial function. *Bone Research*, 12(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00344-6>
- Tao, L., Yang, K., Wang, K., & Yang, Y. (2024). NOX1-mediated oxidative stress induces chondrocyte ferroptosis by inhibiting the Nrf2/HO-1 pathway. *Scientific Reports*, 14, 20389. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70991-6>
- Wang, Z.-X., Luo, Z.-W., Li, F.-X.-Z., Cao, J., Rao, S.-S., Liu, Y.-W., Wang, Y.-Y., Zhu, G.-Q., Gong, J.-S., Zou, J.-T., & Wang, Q. (2022). Aged bone matrix-derived extracellular vesicles as a messenger for calcification paradox. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29191-x>
- World Health Organization. (2023). Osteoarthritis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>
- Wu, R., Guo, Y., Chen, Y., He, Y., Li, C., & Zhang, X. (2025). Osteoarthritis burden and inequality from 1990 to 2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Scientific Reports*, 15(1), 8305. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93124-z>
- Xiao, S.-Q., Cheng, M., Wang, L., Cao, J., Fang, L., Zhou, X.-P., He, X.-J., & Hu, Y.-F. (2023). The role of apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis. *International Orthopaedics*, 47(8), 1895–1919. <https://doi.org/10.1007/s00264-023-05847-1>
- Yu, L., Su, Z., Tian, D., Liu, S., Zhang, L., Wang, Z., Guo, S., Zhu, W., Wang, P., & Zhang, N. (2025). Piezo1 induces mitochondrial autophagy dysfunction leading to cartilage injury in knee osteoarthritis. *Molecular Medicine*, 31, 272. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01335-x>
- Zhang, Y., Ching, K., Zhang, L., Zhu, L., Yip, S. L., Lu, X., Liu, Z., Cai, Z. W., Au, M. T., & Wen, C. (2026). Endothelial dysfunction contributes to chondrocyte senescence associated with insulin-like growth factor-binding protein-6 in a spontaneously hypertensive rat model. *Journal of the American Heart Association*, 15, e042132. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.042132>
- Zhao, H., & Wu, W. (2025). The influence of sirtuin 6 on chondrocyte senescence in osteoarthritis under aging: Focusing on mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Antioxidants*, 14(10), 1228. <https://doi.org/10.3390/antiox14101228>
- Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Research Reviews*, 66, 101249. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101249>
- Zhou, Y., Li, L., Chen, X., Wang, Y., Zhang, Z., & Liu, H. (2023). Impaired autophagy contributes to the aggravated deterioration of osteoarthritis articular cartilage by peroxisome proliferator-activated receptor α deficiency. *European Journal of Medical Research*, 28, 332. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01267-4>