MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025, Vol. 21 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

PERADANGAN TINGKAT RENDAH SEBAGAI FONDASI PATOGENESIS *OSTEOARTHRITIS*: PELUANG INOVASI INTERVENSI TERARAH DI ERA MODERN

Idriyanti Debora Agustina[1], Helmi Ismunandar[2], Nur Ayu Virginia[3], Merry Indah Sari[4]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
[2]Bagian Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
[3]Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
[4]Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

e-mail: deboraidri1802@gmail.com

Abstrak

Osteoarthritis (OA) saat ini dipandang sebagai gangguan sendi yang kompleks, di mana faktor mekanis bukan satu-satunya penyebab, melainkan juga dipengaruhi secara signifikan oleh peradangan kronis tingkat rendah. Kondisi inflamasi ini merupakan proses peradangan persisten dengan intensitas ringan hingga sedang yang terjadi di jaringan sendi. Tinjauan pustaka ini bertujuan mengkaji secara mendalam kontribusi utama peradangan dalam perkembangan OA serta menelaah potensi inovasi intervensi yang lebih spesifik. Metode yang digunakan berupa telaah literatur terbaru terkait mekanisme molekuler, peran sistem imun, serta faktor risiko sistemik seperti obesitas, penuaan, dan perubahan mikrobiota usus yang memperparah peradangan. Hasil analisis menunjukkan bahwa aktivasi sistem imun bawaan, pelepasan mediator inflamasi (misal: sitokin, kemokin, DAMPs), serta ketidakseimbangan adipokin berperan dalam kerusakan kartilago, perubahan tulang subkondral, dan progresi OA. Peradangan tingkat rendah juga memperparah manifestasi klinis dan menurunkan kualitas hidup penderita. Diskusi menyoroti bahwa terapi OA saat ini masih berfokus pada pengendalian gejala, sementara upaya modifikasi perjalanan penyakit masih terbatas. Inovasi intervensi diarahkan pada penargetan jalur inflamasi, modifikasi mikrobiota, serta perubahan gaya hidup untuk menurunkan inflamasi sistemik. Pengembangan biomarker inflamasi dan terapi berbasis sel menjadi peluang masa depan untuk deteksi dini dan terapi OA yang lebih personal. Pemahaman yang lebih baik tentang peradangan diharapkan dapat membuka jalan bagi strategi pencegahan dan pengobatan OA yang lebih efektif.

Kata Kunci: *osteoarthritis*, pathogenesis, peradangan tingkat rendah, terapi inovatif

Abstract

Osteoarthritis (OA) is currently considered a complex joint disorder, where mechanical factors are not the sole cause but are also significantly influenced by low-level chronic inflammation. This inflammatory condition is a persistent inflammatory process of mild to moderate intensity that occurs in joint tissue. This literature

Received: Desember 2025
Reviewed: Desember 2025
Published: Desember 2025

Plagirism Checker No 775
Prefix DOI : Prefix DOI : 10.8734/Nutricia.v1i2.365
Copyright : Author
Publish by : Medic Nutricia

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

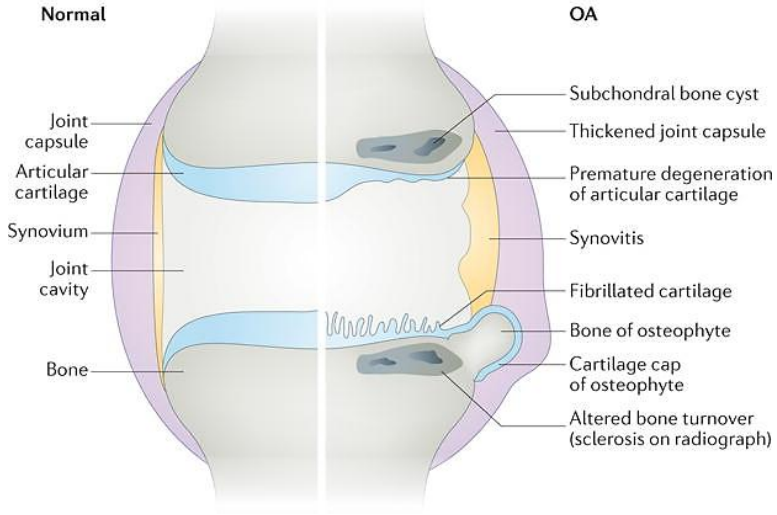
2025, Vol. 21 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

review aims to in-depth examine the main contribution of LGI to the development of OA and examine the potential for more specific intervention innovations. The method used is a review of the latest literature related to molecular mechanisms, the role of the immune system, and systemic risk factors such as obesity, aging, and changes in the gut microbiota that amplify LGI. The analysis results indicate that activation of the innate immune system, the release of inflammatory mediators (e.g., cytokines, chemokines, DAMPs), and the synchronization of adipokines play a role in cartilage damage, subchondral bone changes, and OA progression. LGI also exacerbates clinical manifestations and reduces quality of life for patients. The discussion highlights that current OA therapy still focuses on symptom control, while efforts to modify the disease course are still limited. Innovative interventions are directed at targeting inflammatory pathways, modifying the microbiota, and lifestyle changes to reduce systemic inflammation. The development of inflammatory biomarkers and cell-based therapies presents future opportunities for early detection and more personalized OA therapy. A better understanding of LGI is expected to pave the way for more effective OA prevention and treatment strategies.

Keywords: innovative therapies**,** low-grade inflammation, osteoarthritis, pathogenesis

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang prevalensinya terus meningkat seiring bertambahnya usia dan menjadi penyebab utama disabilitas pada populasi lanjut usia.[1] Selain menimbulkan nyeri dan keterbatasan gerak, OA juga berdampak besar terhadap kualitas hidup pasien. Selama ini, OA sering dianggap sebagai akibat dari kerusakan mekanis pada kartilago. Namun, perkembangan ilmu pengetahuan menunjukkan bahwa peradangan tingkat rendah memegang peranan penting dalam patogenesis OA, sehingga OA kini dipahami sebagai penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor mekanis dan inflamasi.[2-4]



Gambar 1. Patobiologi OA

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025, Vol. 21 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

Peradangan tingkat rendah pada OA merupakan proses inflamasi kronis dengan intensitas ringan hingga sedang yang berlangsung terus-menerus di jaringan sendi. Peradangan tingkat rendah pada OA ditandai oleh aktivasi sistem imun bawaan, terutama melalui pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan adipokin yang diproduksi oleh kondrosit, sinoviosit, dan makrofag.[2-4] Proses ini tidak menimbulkan gejala inflamasi akut yang nyata, tetapi secara perlahan menyebabkan kerusakan kartilago, perubahan tulang subkondral, pembentukan osteofit, dan sinovitis.[5,6] Faktor risiko sistemik seperti obesitas, penuaan, dan gangguan metabolik diketahui memperparah peradangan dan mempercepat progresi OA.[2,7] Selain itu, perubahan mikrobiota usus juga dapat memicu peradangan sistemik yang berdampak pada OA dengan keterlibatan faktor lokal dan sistemik. [2,8]

Penatalaksanaan OA saat ini masih didominasi oleh pengelolaan gejala, seperti penggunaan analgesik dan antiinflamasi non-steroid, tetapi belum tersedia terapi yang benar-benar dapat memodifikasi perjalanan penyakit.[3,5] Penggunaan obat konvensional juga sering menimbulkan efek samping, sehingga mendorong pencarian alternatif terapi yang lebih aman dan efektif, baik secara farmakologis maupun non-farmakologis.[2]

Berdasarkan latar belakang tersebut, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengulas secara komprehensif mekanisme peradangan sebagai dasar patogenesis OA serta peluang pengembangan intervensi terarah di era modern. Diharapkan, pemahaman yang lebih mendalam mengenai peran peradangan dapat menghasilkan strategi inovatif untuk memperlambat progresi OA dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Metode

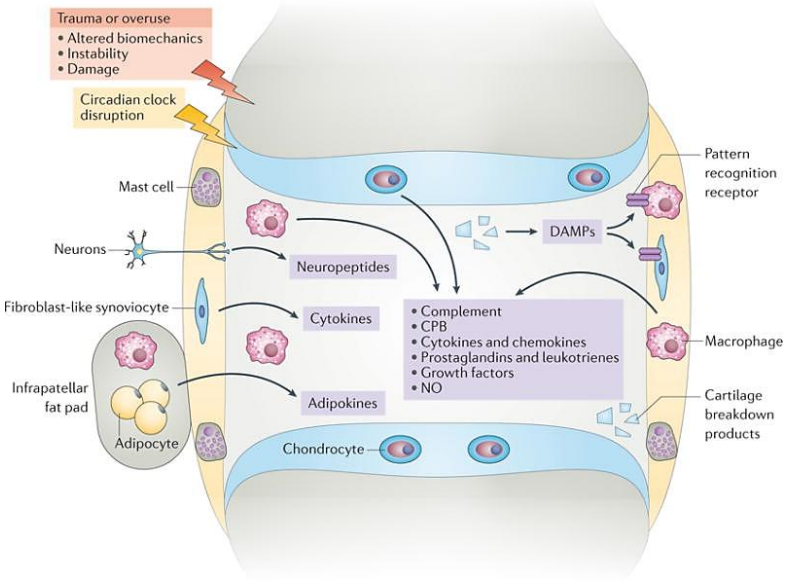
Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah literature review dengan menelusuri artikel ilmiah yang relevan dari berbagai basis data elektronik, seperti PubMed, Medscape, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci: ”innovative therapies”, ”*osteoarthritis”, ”low-grade inflammation”,* ”patogenesis”. Artikel yang diikutkan dipilih berdasarkan kriteria inklusi berupa publikasi berbahasa Inggris atau Indonesia, serta membahas hubungan antara LGI dan *osteoarthritis,* mekanisme molekular, faktor risiko sistemik, serta inovasi intervensi. Proses seleksi dilakukan secara sistematis dengan menelaah judul, abstrak, dan isi artikel untuk memastikan relevansi dan kualitas sumber yang digunakan.

Isi

Paradigma *osteoarthritis* (OA) telah bergeser dari sekadar penyakit degeneratif akibat kerusakan mekanis menjadi penyakit sendi yang sangat dipengaruhi oleh proses *Low Grade Inflammation* (LGI). LGI kini diakui sebagai faktor utama dalam patogenesis OA, dimana aktivitas sistem imun bawaan dan pelepasan mediator inflamasi berperan penting dalam mempercepat kerusakan sendi .[2,3,5] Proses ini tidak hanya melibatkan kartilago, tetapi juga jaringan sinovium dan tulang subkondral, sehingga OA diartikan sebagai gangguan menyeluruh pada sendi.[3,5]

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025, Vol. 21 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa



Gambar 2. Mekanisme molekuler peradangan tingkat rendah OA

Peran peradangan dalam OA semakin jelas dengan ditemukannya berbagai mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan DAMPs (*Damage Associated Molecular Patterns*) yang memicu dan mempertahankan inflamasi di jaringan sendi.[2] DAMPs dihasilkan dari kerusakan jaringan akan berinteraksi dengan reseptor pada sel imun, sehingga memicu kaskade inflamasi yang berkelanjutan.[2] Selain itu, sel-sel seperti makrofag, neutrofil, dan limfosit juga berperan dalam proses inflamasi melalui pelepasan mediator pro-inflamasi. [9,10] Aktivasi jalur inflamasi ini menyebabkan degradasi kartilago, pembentukan osteofit, dan perubahan pada sinovium yang memperburuk gejala OA. [10] Studi terbaru juga menunjukkan bahwa inflamasi sinovial berhubungan erat dengan nyeri dan progresivitas OA, baik pada sendi lutut maupun tangan.[4] Oleh karena itu, deteksi dini dan penanganan peradangan menjadi kunci dalam memperlambat progresi OA.[4]

Sinovium sebagai lapisan pelindung sendi memiliki peran penting dalam patogenesis OA melalui inflamasi yang terjadi secara persisten.[4] Inflamasi sinovial dapat dideteksi melalui teknik pencitraan modern dan seringkali berkorelasi dengan tingkat keparahan gejala OA.[4] Infiltrasi sel imun ke dalam sinovium, terutama makrofag dan limfosit, memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi yang mempercepat kerusakan jaringan.[9,10] Selain itu, aktivasi sistem komplemen dan pelepasan enzim proteolitik juga memperparah kerusakan kartilago.[9] Dengan demikian, sinovium menjadi target potensial untuk intervensi terapeutik yang menargetkan perdangan tingkat rendah pada OA.[4,9]

Peran sel imun, khususnya makrofag dan neutrofil, sangat penting dalam mempertahankan peradangan pada OA.[9,10] Makrofag dapat berubah dari fenotip anti-inflamasi (M2) menjadi pro-inflamasi (M1) sehingga memperparah proses inflamasi di sendi.[10] Neutrofil, sebagai sel imun pertama yang bermigrasi ke area sendi yang rusak, melepaskan enzim dan mediator inflamasi yang mempercepat kerusakan jaringan.[9] *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) juga telah diusulkan sebagai biomarker peradangan pada OA.[9] Studi meta-analisis menunjukkan bahwa NLR lebih tinggi pada pasien OA dibandingkan populasi sehat, meskipun belum dapat digunakan sebagai penanda derajat keparahan secara konsisten.[9] Temuan ini menegaskan pentingnya pemahaman lebih lanjut mengenai peran sel imun dalam patogenesis OA.[9,10]

Jaringan sendi OA menunjukkan ketidakseimbangan antara mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi, menyebabkan aktivasi jalur katabolik, peningkatan ekspresi matrix metalloproteinases (MMPs), dan kerusakan matriks kartilago.[5,10]

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025, Vol. 21 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

Inflamasi sistemik akibat penuaan, obesitas, dan sindrom metabolik memperkuat peradangan tingkat rendah melalui peningkatan produksi adipokin dan sitokin pro-inflamasi.[2,7,11] Obesitas, khususnya akumulasi lemak di *infrapatellar fat pad*, menghasilkan adipokin seperti leptin, adiponektin, dan resistin yang berperan dalam inflamasi dan metabolisme sendi.[11] Adipokin ini tidak hanya memicu inflamasi lokal, tetapi juga memengaruhi metabolisme tulang dan kartilago, mempercepat kerusakan sendi.[11,12]

Perubahan mikrobiota usus juga berperan dalam memodulasi peradangan tingkat rendah pada OA.[13,14] Gangguan keseimbangan mikrobiota (disbiosis) dapat meningkatkan permeabilitas usus dan memicu pelepasan lipopolisakarida (LPS) ke sirkulasi sistemik, yang kemudian memicu inflamasi di jaringan sendi.[14] Studi menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dapat memperburuk disbiosis dan meningkatkan peradangan, sedangkan intervensi seperti olahraga dan diet sehat dapat memperbaiki komposisi mikrobiota.[13] Hubungan antara sumbu usus-sendi ini membuka peluang baru untuk intervensi berbasis modifikasi mikrobiota sebagai terapi OA.[13,14] Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami mekanisme pasti dan efektivitas intervensi ini.[13,14]

Mekanisme molekular peradangan tingkat rendah pada OA melibatkan jalur sinyal, seperti NF-κB, MAPK, dan inflammasom, yang mengatur ekspresi sitokin, kemokin, dan enzim katabolik.[2,5] Selain itu, stres oksidatif dan disfungsi mitokondria juga berperan dalam memperkuat inflamasi dan kerusakan jaringan.[15] Penelitian terbaru menunjukkan bahwa metabolit seperti α-ketoglutarat dapat menekan inflamasi dan stress oksidatif, sehingga berpotensi sebagai terapi OA.[15]

Strategi intervensi masa depan diarahkan pada penargetan jalur inflamasi, baik melalui terapi farmakologi (seperti *inhibitor* sitokin atau *modulator* DAMPs, dan MMP *inhibitors*) maupun non-farmakologi.[3] Selain itu, intervensi gaya hidup seperti diet rendah inflamasi, olahraga teratur, dan pengelolaan berat badan terbukti dapat menurunkan tingkat inflamasi sistemik dan memperbaiki gejala OA.[7,13] Terapi berbasis sel, seperti penggunaan sel punca dan eksosom, juga menunjukkan potensi dalam memperbaiki jaringan sendi yang rusak.[9] Nanoterapi dan penggunaan resolvin D1-loaded nanoliposomes juga mulai dieksplorasi untuk menargetkan makrofag pro-inflamasi secara spesifik.[12,16] Kombinasi berbagai strategi ini diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih optimal dalam pengelolaan OA.[3,7]

Pengembangan biomarker inflamasi seperti NLR, sitokin, dan profil mikrobiota penting untuk deteksi dini, stratifikasi pasien, dan pemantauan respons terapi.[9,11,17] Selain itu, pemahaman tentang interaksi antara faktor mekanis, inflamasi, dan metabolik membuka peluang inovasi intervensi terarah yang lebih efektif dan personalisasi terapi OA.[2,5,18]

Dengan semakin berkembangnya pemahaman mengenai peran peradangan dalam patogenesis OA, inovasi intervensi yang lebih terarah dan efektif diharapkan muncul di masa depan. Pendekatan multidisiplin sangat dibutuhkan dalam pencegahan dan pengobatan OA yang lebih efektif dan berbasis bukti ilmiah dan mampu meningkatkan kualitas hidup pasien.[2,3,14]

Ringkasan

Osteoarthritis (OA) kini diakui sebagai penyakit sendi yang melibatkan berbagai mekanisme, tidak hanya kerusakan mekanis, tetapi juga dipengaruhi oleh proses peradangan tingkat rendah yang berlangsung kronis dan melibatkan seluruh komponen sendi.[2,3,5] Peradangan tingkat rendah pada OA terjadi akibat aktivasi sistem imun bawaan, pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan DAMPs, serta perubahan mikrostruktur jaringan yang mempercepat kerusakan kartilago dan remodeling tulang subkondral.[2,5] Faktor risiko sistemik seperti obesitas, penuaan, sindrom metabolik, dan perubahan mikrobiota usus memperkuat proses inflamasi ini, sehingga mempercepat progresi OA dan memperburuk gejala klinis. [2,7,11,13] Selain itu, fenomena ”*inflammaging*” pada lansia dan peran adipokin dari jaringan

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025, Vol. 21 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

lemak turut memperkuat peradangan dan mempercepat kerusakan sendi. [7,11] Saat ini, penanganan OA masih berfokus pada pengelolaan gejala, sementara terapi yang benar-benar memodifikasi perjalanan penyakit masih belum tersedia. [3,5] Inovasi intervensi diarahkan pada penargetan jalur inflamasi, modifikasi mikrobiota, serta pendekatan gaya hidup sehat untuk menurunkan inflamasi sistemik dan memperbaiki kualitas hidup pasien. [2,11,13]

Simpulan

Berdasarkan tinjauan pustaka, peradangan tingkat rendah terbukti menjadi fondasi utama dalam patogenesis OA, memediasi interaksi antara faktor mekanis, imun, metabolik, dan lingkungan. Pemahaman mendalam mengenai peran peradangan membuka peluang untuk pengembangan intervensi terarah, baik melalui terapi farmakologis, modifikasi gmmaya hidup, maupun inovasi biomedis seperti terapi sel, nanoteknologi, dan modifikasi mikrobiota. Tantangan utama ke depan adalah mengidentifikasi target molekuler yang paling efektif untuk menekan peradangan tanpa mengganggu fungsi fisiologis sendi, serta mengembangkan biomarker yang akurat untuk deteksi dini dan pemantauan respons terapi. Pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan deteksi dini, personalisasi terapi, dan edukasi pasien sangat diperlukan untuk memperlambat progresi OA dan meningkatkan kualitas hidup penderita. Dengan semakin berkembangnya pemahaman tentang peradangan tingkat rendah, harapan untuk menghadirkan solusi yang lebih efekti dan berbasis bukti ilmiah bagi penderita OA semakin terbuka lebar.

Daftar Pustaka

1. Khairunnisa AD, Tandiyo DK, Hastami Y. Hubungan Antara Rasio Lingkar Pinggang dan Panggul dengan Derajat Nyeri Pada Pasien Low Back Pain di RS UNS. Plex Med J. 2023;1(1):24–31.
2. Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, *et al*. Low-Grade Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Cellular and Molecular Mechanisms and Strategies for Future Therapeutic Intervention. Biomedicines. 2022;10(5).
3. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, *et al*. Low Grade Inflammation as a Key Mediator of the Pathogenesis of Osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(10):580–92.
4. Scanzello C. Role of Low Grade Inflammation in Osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(1):79–85.
5. Roover A De, Escribano-Nunez A, Monteagudo S, Lories R. Fundamentals of osteoarthritis: Inflammatory mediators in osteoarthritis. Natl Libr Med. 2023;31(10):1303–11.
6. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(5):258–75.
7. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Springer Nat Link. 2023;64:222–38.
8. Panichi V, Costantini S, Grasso M, Arciola CR, Dolzani P. Innate Immunity and Synovitis: Key Players in Osteoarthritis Progression. Int J Mol Sci. 2024;25(22):1–22.
9. Lopes EBP, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune Contributions to Osteoarthritis. Springer Nat Link. 2017;15:593–600.
10. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, *et al*. Cytokines and Chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021;22(17):1–23.
11. Xie C, Chen Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? Curr Rheumatol Rep. 2019;21(12).
12. Dravid AA, Dhanabalan KM, Agarwal S, Agarwal R. Resolvin D1-loaded nanoliposomes promote M2 macrophage polarization and are effective in the treatment of osteoarthritis.

Bioeng Transl Med. 2022;7(2).
13. Xiang W, Ji B, Jiang Y, Xiang H. Association of low-grade inflammation caused by gut microbiota disturbances with osteoarthritis: A systematic review. Front Vet Sci. 2022;9.
14. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G. Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. J Clin Med [Internet]. 2022;11(20).
15. Liu L, Zhang W, Liu T, Tan Y, Chen C, Zhao J, *et al*. The physiological metabolite α-ketoglutarate ameliorates osteoarthritis by regulating mitophagy and oxidative stress. Redox Biol [Internet]. 2023;62(February):102663.
16. Deng C, Xiao Y, Zhao X, Li H, Chen Y, Ai K, *et al*. Sequential Targeting Chondroitin Sulfate-Bilirubin Nanomedicine Attenuates Osteoarthritis via Reprogramming Lipid Metabolism in M1 Macrophages. Adv Sci. 2025;12(9).
17. Chaney S, Vergara R, Qiryaqoz Z, Suggs K, Akkouch A. The Involvement of Neutrophils in the Pathophysiology and Treatment of Osteoarthritis. Biomedicines. 2022;10(7):1–15.
18. Han S. Osteoarthritis year in review 2022: biology. Osteoarthr Cartil [Internet]. 2022;30(12):1575–82.