



Kajian Sistematis

PERAN HORMONAL TERHADAP TERJADINYA OSTEOARTHRITIS LUTUT PADA PEREMPUAN POST MENOPAUSE : SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

THE ROLE OF HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Putu Clara Rosalia^{a*}, Ekanova Dharmapala^{ab}, Ni Luh Kadek Alit Arsani^a

^aFakultas Kedokteran Universitas Pendidikan Ganesha, Bali, Indonesia

^bDepartemen Bedah, Divisi Ortopedi dan Traumatologi, RSUD Buleleng, Bali, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
3 Oktober 2025

Revisi:
1 November 2025

Terbit:
1 Desember 2025

Kata Kunci

Osteoarthritis Lutut, Menopause, Estrogen, Hormon Anti-Müller (AMH), Follicle-Stimulating Hormone (FSH)

Keywords

Knee Osteoarthritis, Menopause, Estrogen, Anti-Müllerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone

*Korespondensi

Email:
clara.rosalia@student.undiksha.ac.id
alit.arsani@undiksha.ac.id

ABSTRAK

Osteoarthritis (OA) lutut merupakan penyebab utama kecacatan pada usia lanjut, dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan pascamenopause akibat penurunan estrogen. Defisiensi estrogen berperan dalam inflamasi, degradasi matriks tulang rawan, dan kerusakan tulang subkondral. Penelitian ini menggunakan *systematic literature review* (SLR) untuk menganalisis hubungan menopause dan perubahan hormonal dengan kejadian OA lutut. Literatur ditelusuri menggunakan pedoman PRISMA melalui PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect, dengan inklusi studi kohort, kasus-kontrol, atau potong lintang pada wanita pascamenopause ≥ 45 tahun, penelitian rentang tahun 2015-2025. Dari 226 artikel yang ditemukan, diperoleh 9 artikel yang memenuhi kriteria. 6 artikel menilai hubungan estrogen dengan OA, dimana 5 menunjukkan hubungan positif bahwa semakin rendah kadar estrogen, seperti pada menopause dini, maka progresivitas OA semakin meningkat. Sebaliknya, 1 artikel menunjukkan hubungan negatif, yaitu penggunaan terapi hormon (HT) dengan suplementasi estrogen dikaitkan dengan peningkatan risiko OA lutut. Selain itu, 2 artikel menyoroti peran *Anti-Müllerian Hormone* (AMH) sebagai biomarker deteksi dini OA, dan 1 artikel membahas peran *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) dalam patofisiologi OA. Kesimpulannya, perubahan hormonal pada menopause, terutama defisiensi estrogen, rendahnya AMH, dan tingginya FSH, memiliki kontribusi penting terhadap patogenesis OA lutut.

ABSTRACT

Knee osteoarthritis (OA) is a leading cause of disability in the elderly, with a higher prevalence among postmenopausal women due to estrogen deficiency. Estrogen is essential in modulating inflammation, maintaining cartilage matrix, and protecting subchondral bone. This study employed a systematic literature review (SLR) to analyze the relationship between menopause, hormonal changes, and the incidence of knee OA. Literature searches were conducted following PRISMA guidelines through PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect, with inclusion criteria comprising cohort, case-control, or cross-sectional studies in postmenopausal women aged ≥ 45 years, published between 2015 and 2025. From 226 articles identified, 9 studies met the criteria. 6 articles assessed the association between estrogen and OA, with 5 reporting a positive relationship—lower estrogen levels, particularly in early menopause, were linked to increased OA progression. In contrast, 1 article showed a negative relationship, where hormone therapy (HT) with estrogen supplementation was associated with an increased risk of knee OA. Furthermore, 2 studies highlighted the potential role of Anti-Müllerian Hormone (AMH) as an early biomarker for OA, while 1 article discussed the role of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) in OA pathophysiology. In conclusion, hormonal changes in menopause, particularly estrogen deficiency, low AMH, and elevated FSH, significantly contribute to the pathogenesis of knee OA.

DOI: <http://doi.org/10.30743/jkin.v14i2.1026>



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk arthritis paling umum di dunia dan menjadi penyebab utama kecacatan pada usia dewasa, khususnya pada kelompok lanjut usia. Menurut data *Global Burden of Disease* (GBD) yang dirilis oleh World Health Organization (WHO), pada tahun 2019 terdapat sekitar 528 juta orang yang hidup dengan OA, dan jumlah ini meningkat menjadi 606,9 juta orang pada tahun 2021, atau naik sebesar 14,96% hanya dalam dua tahun. Dari jumlah tersebut, OA lutut merupakan bentuk yang paling sering dijumpai dengan prevalensi mencapai 374,7 juta kasus pada tahun 2021.¹

Secara global, perempuan diketahui memiliki risiko lebih tinggi mengalami OA lutut dibandingkan laki-laki. Pada tahun 2021, dari total 30,85 juta kasus baru OA lutut, sekitar 18,80 juta (60,9%) terjadi pada perempuan, sedangkan hanya 12,05 juta kasus pada laki-laki. Dari 374,74 juta kasus prevalensi OA lutut, perempuan menyumbang 63,1% atau 236,39 juta kasus, jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan 138,35 juta kasus. Beban penyakit juga tercermin melalui *disability-adjusted life years* (DALYs), di mana 62,8% kasus OA lutut dialami perempuan. Hal ini memperkuat bukti bahwa gender, khususnya status hormonal, berperan penting dalam kerentanan terhadap OA lutut.²

Di Indonesia, menurut Indonesia Rheumatology Association, OA menjadi salah satu penyakit sendi yang banyak ditemukan³. Secara keseluruhan, jumlah penderita OA di Indonesia diperkirakan mencapai 55 juta orang, atau sekitar 24,7% dari populasi. Jika dilihat

berdasarkan kelompok usia, 45% penderita berada dalam rentang usia 55–64 tahun, 51,9% pada usia 65–74 tahun, dan 54,8% pada usia di atas 75 tahun. Data ini menunjukkan bahwa prevalensi OA cenderung meningkat seiring bertambahnya usia.³

Lie et al. (2024) dalam penelitian berjudul "Radiographic Findings and Body Mass Index in Elderly Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study" melaporkan bahwa dari total 96 pasien OA yang dianalisis, mayoritas merupakan perempuan, dengan proporsi mencapai 62,50%.⁴

Wanita memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap osteoarthritis (OA) dibandingkan pria, terutama karena pengaruh faktor hormonal. Estrogen berperan penting dalam menjaga kepadatan tulang dan kesehatan sendi. Pada masa menopause, penurunan kadar estrogen menyebabkan berkurangnya kekuatan tulang serta meningkatnya kerapuhan sendi, sehingga risiko osteoporosis dan OA menjadi lebih besar. Selain itu, OA lutut pada wanita umumnya lebih berat, dengan angka kejadian yang meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Lonjakan ini bertepatan dengan fase menopause, yang menguatkan adanya keterkaitan antara penurunan estrogen dan OA. Hubungan ini telah lama dikenali, sejak laporan Cecil dan Archer pada tahun 1925 yang menggambarkan kasus wanita menopause dengan nyeri dan kekakuan lutut, sehingga kondisi tersebut kemudian dikenal sebagai "arthritis menopause".⁵

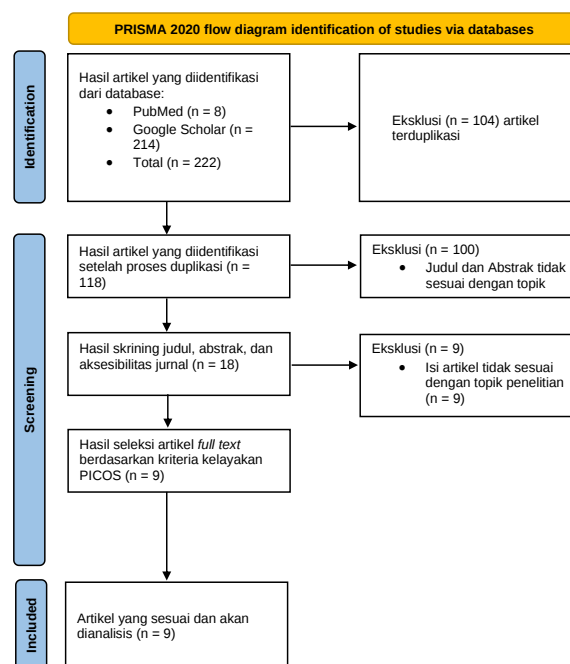
Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini disusun dalam bentuk *systematic literature review* (SLR) untuk menganalisis secara komprehensif peran menopause sebagai

faktor risiko osteoarthritis lutut berdasarkan studi hormonal. Fokus utama kajian ini tidak hanya pada defisiensi estrogen, tetapi juga untuk menelusuri kemungkinan peran hormon lain dalam memengaruhi patogenesis OA pada wanita menopause.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *systematic literature review* (SLR) dengan menelusuri artikel dari PubMed dan Google Scholar. Seleksi dilakukan berdasarkan kriteria inklusi, yaitu artikel berdesain kasus-kontrol, atau studi potong lintang yang merupakan penelitian klinis pada manusia, dengan populasi wanita menopause alami usia ≥ 45 tahun. Variabel utama yang dikaji adalah penurunan kadar estrogen melalui estradiol atau indikator hormonal lain, serta diagnosis osteoarthritis lutut berdasarkan kriteria klinis atau radiologis. Artikel yang dipublikasikan pada tahun 2015–2025, berbahasa Inggris atau Indonesia, dan

tersedia dalam teks lengkap dimasukkan dalam kajian. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang meneliti pria, wanita premenopause, menopause akibat tindakan bedah, OA lutut akibat trauma atau infeksi, penelitian hewan, uji *in vitro*, editorial, opini, abstrak konferensi, case report, protokol penelitian, atau artikel dengan metodologi tidak jelas. Pencarian dilakukan dengan Boolean keywords berupa ("postmenopausal women" OR "menopausal women") AND ("knee osteoarthritis" OR "knee OA" OR "knee joint degeneration") AND ("hormonal changes" OR "endocrine changes") AND ("human study" OR "clinical study" OR "observational study"), kemudian disaring sesuai rumusan PRISMA, menghasilkan 226 artikel, yang setelah diseleksi berkurang menjadi 118 (duplikasi), 18 (seleksi abstrak), dan akhirnya diperoleh 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis lebih lanjut. 6



Gambar 1. Bagan PRISMA 2020

HASIL

Tabel 1. Hasil Penelitian

Judul	Penulis (Negara, Tahun)	Metode	Hasil
Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study	Jung JH, Bang CH, Song GG, Kim C, Kim JH, Choi SJ (Korea Selatan, 2018)	Cross sectional	Terdapat hubungan antara penggunaan menopausal hormone therapy (MHT) dengan penurunan risiko osteoarthritis lutut, di mana kelompok MHT memiliki prevalensi lebih rendah dibandingkan non-MHT.
Hormone therapy and oral contraceptives in the risk of knee osteoarthritis: a prospective cohort study	Wang J, Zhang X, Ge L, et al. (Inggris, 2025)	Kohort	Terdapat hubungan antara penggunaan terapi hormon (HT) maupun kontrasepsi oral (OK) dengan peningkatan risiko osteoarthritis lutut, terutama pada wanita <60 tahun, dengan risiko yang meningkat seiring durasi penggunaan.
Menopause is associated with articular cartilage degeneration: a clinical study of knee joint in 860 women	Lou C, Xiang G, Weng Q, et al (China, 2016)	Kohort	Terdapat hubungan antara menopause dengan degenerasi tulang rawan lutut, di mana defisiensi estrogen pascamenopause mempercepat kerusakan progresif pada 25 tahun pertama setelah menopause.
Epidemiological study on the relationship among menopausal condition, bone fragility, and knee osteoarthritis	Sasaki E, Chiba D, Ota S, et al. (Jepang, 2020)	Kohort	Terdapat hubungan antara menopause dan penurunan kadar hormon antimüllerian (AMH) dengan peningkatan risiko osteoarthritis lutut, di mana prevalensi lebih tinggi pada wanita pascamenopause dibandingkan pramenopause, serta rendahnya kadar AMH berpotensi menjadi biomarker prediktif untuk osteoarthritis baik pada tahap awal maupun lanjut.
Reduced serum levels of anti-Mullerian hormone is a putative biomarker of early knee osteoarthritis in middle-aged females at menopausal transition	Sasaki E, Chiba D, Ota S, et al. (Jepang, 2021)	Kohort	Terdapat hubungan antara AMH rendah (<0,08 ng/ml) pada wanita pramenopause dengan risiko lebih tinggi mengalami osteoarthritis lutut dini.
Estrogen receptor Alpha in human knee articular cartilage of healthy and osteoarthritic females	Hughbanks ML, Rodriguez-Fontan F, Kleck CJ, Burger-Van der Walt E (Amerika Serikat, 2021)	Kohort	Terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi reseptor estrogen- α (ER- α) dengan usia dan degenerasi tulang rawan, yang menunjukkan bahwa defisiensi estrogen merupakan faktor risiko osteoarthritis.
Study the relevance between inflammatory factors and estradiol and their association with knee osteoarthritis in postmenopausal women	YP Liu, J Li, SB Xin, J Xu (China, 2018)	Cross sectional	Terdapat hubungan signifikan antara penurunan kadar estradiol (E2) dengan peningkatan faktor inflamasi (IL-1, IL-6, TNF- α , CRP, LED) pada wanita pascamenopause dengan osteoarthritis lutut.
Correlation of synovial tissue protein abundance with menopause in osteoarthritis	Yang X, Fu Z, Ren Q, Wang S, Yin S, Liu J (China, 2022)	Cross sectional retrospektif.	Terdapat hubungan antara menopause dengan luaran klinis lutut yang lebih buruk, di mana wanita pascamenopause menunjukkan perbaikan pascaoperasi lebih rendah dibandingkan pramenopause.
High follicle-stimulating hormone levels accelerate cartilage damage of knee osteoarthritis in postmenopausal women through the PI3K/AKT/NF- κ B pathway	Liu Y, Zhang M, Kong D, et al. (China, 2020)	Cross sectional & histopatologi	Terdapat hubungan antara kadar FSH tinggi dengan kerusakan tulang rawan pada wanita pascamenopause, melalui mekanisme aktivasi jalur PI3K/AKT/NF- κ B yang menurunkan kolagen tipe II dan agregkan.

DISKUSI

Dari sembilan artikel yang dianalisis, enam di antaranya menunjukkan adanya hubungan antara penurunan kadar estrogen dengan kejadian osteoarthritis (OA). Dari enam artikel tersebut, lima menyatakan adanya hubungan positif, yaitu semakin rendah kadar estrogen, seperti pada menopause dini, maka semakin meningkat progresivitas OA. Sebaliknya, satu artikel menunjukkan hubungan negatif, di mana penggunaan terapi hormon (HT) yang memberikan suplementasi estrogen maupun kontrasepsi oral (OK) justru dikaitkan dengan peningkatan risiko OA lutut. Kemudian 2 artikel menghubungkan peranan hormon AMH sebagai biomarker deteksi dini OA pada perempuan menopause, serta satu artikel membahas peranan hormon FSH pada patofisiologi OA pada wanita post menopause. Selanjutnya pembahasan terbagi menjadi peran hormone estrogen, AMH, dan FSH dalam terjadinya osteoarthritis.

Hubungan Hormon Estrogen dan Osteoarthritis

Menopause merupakan fase biologis yang ditandai dengan berhentinya fungsi ovarium dan penurunan drastis kadar estrogen, terutama 17β -estradiol (E_2).⁷ Secara fisiologis, estrogen memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis sendi, termasuk meningkatkan sintesis glikosaminoglikan, menekan ekspresi gen pro-inflamasi seperti siklooksigenase-2, serta melindungi kondrosit dari stres oksidatif. Pada jaringan sendi normal, reseptor estrogen (ER) terdistribusi di berbagai komponen, meliputi kartilago, sinovium, tulang subkondral,

ligamen, dan otot periartikular. Ekspresi reseptor estrogen ini menjadi kunci dalam mengatur keseimbangan anabolik–katabolik, sehingga kehilangan estrogen setelah menopause berimplikasi luas terhadap degenerasi sendi.⁸

Beberapa studi menunjukkan bahwa menopause berperan penting dalam peningkatan risiko osteoarthritis (OA) lutut pada wanita. Insiden OA diketahui meningkat pasca-menopause, yang diduga terkait dengan penurunan kadar estrogen. Defisiensi estrogen terbukti memengaruhi metabolisme tulang rawan dan meningkatkan kerentanan terhadap kerusakan sendi. Menurut penelitian dengan pencitraan resonansi magnetik pada 860 wanita menunjukkan bahwa degenerasi tulang rawan lebih berat terjadi pada wanita pascamenopause, khususnya dalam 25 tahun pertama setelah menopause, dan berkorelasi dengan jumlah tahun sejak menopause (YSM). Hal ini mengindikasikan bahwa defisiensi estrogen dalam jangka panjang berkontribusi pada kerusakan progresif tulang rawan lutut.⁹

Secara patofisiologis, defisiensi estrogen menyebabkan perubahan pola ekspresi reseptor estrogen. Studi menunjukkan bahwa ekspresi ER- α meningkat seiring bertambahnya usia, lebih tinggi pada wanita pascamenopause, dan berbanding terbalik dengan kadar estradiol serum. Peningkatan ini diinterpretasikan sebagai mekanisme kompensasi seluler untuk mempertahankan homeostasis kartilago. Namun, aktivasi ER- α yang berlebihan dalam kondisi kadar estradiol rendah justru berhubungan dengan peningkatan keparahan osteoarthritis (OA)⁸. Selain kartilago, sinovium juga sangat dipengaruhi oleh perubahan

hormonal. Pada keadaan normal, sinovium didominasi oleh ekspresi ER- β yang berperan dalam sekresi cairan sinovial. Defisiensi estrogen memicu atrofi sinovium, penurunan produksi cairan sendi, serta meningkatkan inflamasi dan nyeri.¹⁰

Proses inflamasi lebih lanjut memperkuat kaitan antara menopause dan OA lutut. Penurunan kadar estradiol (E2) pada wanita pascamenopause terbukti berkorelasi dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , CRP, dan LED, yang mempercepat kerusakan tulang rawan pada osteoarthritis (OA) lutut. Semakin berat derajat kerusakan sendi, semakin rendah kadar E2 dan semakin tinggi kadar faktor inflamasi. Hal ini menegaskan peran defisiensi estrogen dalam memicu inflamasi dan progresivitas OA.¹¹

Bukti klinis mendukung bahwa terapi hormon menopause (MHT) berupa pemberian terapi hormone estrogen dapat memberikan efek protektif terhadap OA lutut. Penelitian menunjukkan MHT jangka pendek efektif mengurangi gejala, sementara manfaat struktural seperti peningkatan volume kartilago tibia dan pelebaran celah sendi baru tampak setelah penggunaan jangka panjang (>1 tahun). Studi kohort besar menemukan bahwa pengguna MHT memiliki prevalensi OA lutut lebih rendah dibanding non-pengguna, meskipun efeknya pada kebutuhan artroplasti sendi masih bervariasi. Mekanisme perlindungan ini tidak hanya melalui perbaikan kartilago, tetapi juga melalui aktivasi jalur antinosiseptif di sumsum tulang belakang, pengurangan nyeri muskuloskeletal, serta penghambatan kerusakan tulang subkondral akibat defisiensi estrogen.¹²

Namun, tidak semua data konsisten. Penelitian yang dilakukan oleh Wang et al, justru menemukan adanya hubungan antara penggunaan terapi hormon, termasuk kontrasepsi oral (OK), dengan peningkatan risiko OA lutut, terutama pada perempuan usia <60 tahun.¹³

Temuan ini didukung oleh hasil meta-analisis terbaru yang melibatkan 13 penelitian, terdiri dari satu studi kasus-kontrol, empat studi potong lintang, dan delapan studi kohort dengan total 2.573.164 peserta. Analisis tersebut menunjukkan bahwa penggunaan *hormone replacement therapy* (HRT) berhubungan dengan peningkatan risiko OA lutut (HR = 1,24; 95% CI: 1,07–1,45).¹⁴

Perbedaan hasil antara penelitian yang menunjukkan efek protektif terapi hormon menopause (MHT) terhadap osteoarthritis (OA) lutut dengan penelitian lain yang justru menemukan peningkatan risiko OA pada pengguna hormon, termasuk kontrasepsi oral, dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme biologis dan metodologis. Pada perempuan pascamenopause, kadar estrogen menurun drastis sehingga MHT dengan dosis mendekati fisiologis berperan sebagai terapi pengganti yang mampu mengaktifkan kembali jalur anabolik melalui reseptor estrogen, memperbaiki homeostasis kartilago, mengurangi nyeri muskuloskeletal, dan melindungi tulang subkondral.

Sebaliknya, kontrasepsi oral umumnya mengandung estrogen sintetik dalam dosis suprafisiologis, sering dikombinasikan dengan progestogen, serta digunakan pada usia reproduktif saat kadar estrogen endogen masih

normal. Paparan estrogen berlebih dalam konteks ini dapat menggeser fungsi reseptor estrogen dari protektif menjadi katabolik, meningkatkan ekspresi enzim degradasi matriks seperti MMP, mempercepat kerusakan kolagen II, dan menimbulkan apoptosis kondrosit.¹³

Selain itu, perbedaan efek estrogen juga terkait dengan metabolitnya. Pada kadar fisiologis, metabolisme lebih dominan ke jalur protektif, sedangkan pada kadar suprafisiologis, metabolisme condong ke jalur proinflamasi yang mempercepat degradasi kartilago¹⁵. Estrogen tidak hanya bekerja melalui reseptor estrogen (ER- α , ER- β , ER- γ), tetapi juga melalui metabolitnya yang memiliki efek biologis berbeda. Isoform 2- dan 4-hidroksi estrogen bersifat antiinflamasi dan antioksidan dengan cara menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga menekan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α) serta enzim katabolik seperti MMPs. Mekanisme ini membantu memperlambat degradasi matriks kartilago dan mencegah apoptosis kondrosit, sehingga memberikan efek protektif terhadap sendi. Sebaliknya, isoform 16- α -OH estrogen justru bersifat proinflamasi dengan meningkatkan ekspresi MMP-13, serta memperkuat produksi *nitric oxide* (NO) dan *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif. Dampaknya adalah percepatan degradasi kolagen tipe II, hilangnya glikosaminoglikan yang menjaga elastisitas kartilago, dan apoptosis kondrosit. Pada kadar estradiol fisiologis, metabolisme lebih banyak menuju jalur 2- dan 4-OH estrogen sehingga efek protektif lebih dominan, sedangkan pada kadar suprafisiologis metabolisme condong ke

16- α -OH estrogen yang justru mempercepat kerusakan struktural sendi.^{16,8}

Perbedaan populasi penelitian juga berpengaruh: studi kohort MHT biasanya melibatkan perempuan pascamenopause dengan defisiensi estrogen nyata, sedangkan studi kontrasepsi oral melibatkan perempuan usia <60 tahun yang masih memiliki kadar estrogen cukup. Faktor lain yang turut menjelaskan heterogenitas temuan adalah adanya variasi genetik reseptor estrogen serta perbedaan faktor perancu antar populasi, seperti status metabolik, paritas, dan obesitas. Dengan demikian, perbedaan hasil penelitian tidak sepenuhnya kontradiktif, melainkan menggambarkan interaksi kompleks antara dosis dan jenis hormon, waktu pemberian, kondisi hormonal dasar, serta faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi kerentanan terhadap OA lutut.

Hasil *systematic literature review* ini menunjukkan adanya hubungan antara penurunan kadar estrogen dengan peningkatan risiko serta keparahan osteoarthritis lutut pada wanita pascamenopause. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Sasono et al, penurunan kadar estrogen selama masa menopause memicu peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), serta aktivasi *growth factor* yang merangsang kerja enzim matrix metalloproteinase (MMP) dan a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS). Kedua enzim ini berperan penting dalam degradasi kolagen, yang merupakan struktur utama penyusun tulang rawan artikular. Aktivasi MMP dan ADAMTS menyebabkan penurunan integritas matriks ekstraseluler,

sehingga mempercepat proses degeneratif pada osteoarthritis lutut.¹⁷

Sejalan dengan hal ini, Mei et al. menemukan bahwa hormon *17 β -estradiol*, bentuk utama estrogen, berperan penting dalam metabolisme kartilago dengan meningkatkan sintesis glikosaminoglikan, yaitu komponen utama matriks ekstraseluler yang menjaga elastisitas jaringan sendi. Pada model hewan ovariectomi yang meniru kondisi menopause, penurunan kadar estrogen terbukti menurunkan kemampuan regenerasi kartilago dan meningkatkan degradasi jaringan.¹⁸

Dari sisi mekanisme inflamasi, Zhao et al. menyatakan bahwa estrogen memengaruhi respons inflamasi dan perkembangan OA lutut melalui pengaturan jalur inflamasi, penghambatan penuaan sel (*cellular senescence*), serta modulasi neurotransmitter. Menurut penelitian tersebut, kadar IL-1 β dan TNF- α yang meningkat pada cairan sendi pasien OA lutut berhubungan erat dengan keparahan penyakit. Sitokin ini mengaktifkan produksi MMP, kolagenase, dan gelatinase, yang mempercepat degradasi tulang rawan articular dan menimbulkan nyeri. Estrogen memiliki efek antiinflamasi dengan menekan pelepasan IL-1 β dan TNF- α , sehingga menurunkan peradangan dan memperlambat kerusakan jaringan.¹⁹ Penurunan kadar estrogen juga menyebabkan ketidakseimbangan antara osteoblas dan osteoklas, mempercepat resorpsi tulang subkondral, serta mengubah biomekanika sendi yang pada akhirnya memperburuk progresi OA lutut.^{19,20,21}

Hal ini sejalan dengan penelitian selanjutnya, dimana peran reseptor terkait

estrogen (*Estrogen-Related Receptor/ERR*) juga penting dalam menjaga homeostasis sendi. Ketidakseimbangan antara ERR α dan ERR γ pada defisiensi estrogen memicu peningkatan sitokin proinflamasi (seperti IL-6) dan enzim degradasi matriks (MMP-3, MMP-9, MMP-13), yang berkontribusi pada kerusakan kartilago. Temuan ini menunjukkan bahwa estrogen memiliki efek perlindungan baik pada tulang rawan maupun tulang subkondral. Selain itu, estrogen juga berfungsi sebagai penekan inflamasi yang melindungi kondrosit dari stres oksidatif serta menekan degradasi matriks ekstraseluler, sehingga memperlambat proses degeneratif sendi seiring bertambahnya usia.²²

Selain itu, menurut Zhao et al. estrogen berperan dalam modulasi neurotransmitter yang memengaruhi persepsi nyeri pada OA lutut. Estrogen berinteraksi dengan reseptor estrogen alfa (ER α) dan beta (ER β) di sistem saraf pusat. Aktivasi ER α meningkatkan kadar enkefalin spinal, memberikan efek analgesik, sedangkan ER β memperkuat jalur inhibisi serotonin (5-HT) untuk mengurangi sensasi nyeri. Estrogen juga memengaruhi sintesis GABA, menghambat eksitabilitas neuron, serta memodulasi aktivitas amigdala yang berperan dalam respon emosional terhadap nyeri²³. Lebih lanjut, estrogen meningkatkan ekspresi *nerve growth factor* (NGF) melalui aktivasi reseptor GPER, yang membantu menurunkan sensitivitas saraf terhadap nyeri.^{20,24}

Dari perspektif regeneratif, Atasoy-Zeybek et al. menyoroti bahwa estrogen memiliki peran penting dalam menghambat apoptosis kondrosit dan menunda proses penuaan seluler pada jaringan sendi. Dengan

mengaktifkan reseptor estrogen (ER), hormon ini meningkatkan proliferasi kondrosit, mengurangi stres oksidatif, dan mempertahankan kapasitas perbaikan matriks kartilago. Namun, pada kondisi defisiensi estrogen, terjadi disregulasi ekspresi reseptor terkait estrogen, terutama estrogen-related receptor alpha ($ERR\alpha$) dan gamma ($ERR\gamma$). Aktivasi berlebihan $ERR\gamma$ memicu peningkatan ekspresi MMP-13, enzim yang berperan dalam degradasi kolagen tipe II dan proteoglikan, sehingga memperburuk kerusakan jaringan sendi dan mempercepat progresivitas osteoarthritis lutut.²⁵

Hubungan AMH dengan Osteoarthritis

Hormon Anti-Müllerian (AMH) merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi oleh sel granulosa pada folikel ovarium yang sedang berkembang. Secara fisiologis, AMH berfungsi sebagai indikator cadangan ovarium karena mencerminkan jumlah folikel yang tersisa. Tidak seperti hormon reproduksi lain (FSH, LH, estradiol) yang fluktuatif sepanjang siklus menstruasi, kadar AMH relatif stabil. Seiring bertambahnya usia, jumlah folikel menurun, sehingga kadar AMH juga menurun drastis hingga tidak terdeteksi setelah menopause.²⁶

Penurunan AMH berhubungan erat dengan terjadinya menopause, yang ditandai dengan menurunnya kadar estrogen. Estrogen memiliki peran protektif terhadap tulang dan tulang rawan, sehingga kekurangan hormon ini menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang (BMD) serta gangguan metabolisme kartilago. Kondisi tersebut meningkatkan

kerentanan wanita terhadap osteoarthritis lutut. Temuan penting menunjukkan bahwa penurunan hormon reproduktif selama transisi menopause, khususnya *Anti-Müllerian Hormone* (AMH) dan estradiol, berkorelasi dengan berkurangnya densitas mineral tulang (BMD), peningkatan metabolisme tulang dengan pergantian tinggi, serta peningkatan peradangan, yang semuanya berkontribusi pada perkembangan awal osteoarthritis lutut (KOA).²⁷

Osteoarthritis lutut (KOA) lebih sering ditemukan pada wanita paruh baya, khususnya setelah memasuki masa menopause. Kondisi ini sering berkaitan dengan osteoporosis yang menyertai menopause, meskipun kaitan pasti antara menopause, kepadatan mineral tulang (BMD), dan KOA masih terus diteliti. Sebuah studi kohort melibatkan 518 wanita yang dibagi menjadi kelompok pramenopause dan pascamenopause. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar hormon anti-Müllerian (AMH), yang berfungsi sebagai penanda prediktif menopause, memiliki hubungan erat dengan kejadian KOA. Hasil analisis menunjukkan bahwa penurunan AMH berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko baik osteoarthritis dini (EKO) maupun KOA definitif (DKOA). Selain itu, BMD yang lebih rendah serta peningkatan metabolisme tulang juga berkontribusi terhadap meningkatnya kejadian KOA.²⁷

Berdasarkan penelitian lain, prevalensi tertinggi OA lutut dini tercatat pada wanita berusia ≥ 50 tahun dengan faktor risiko utama berupa jenis kelamin. Meskipun estrogen diketahui berperan penting dalam metabolisme tulang rawan dan tulang, pemantauannya sulit

dilakukan secara klinis akibat fluktuasi hormon yang terjadi selama transisi menopause. Oleh karena itu, AMH dianggap sebagai biomarker yang lebih stabil untuk memprediksi menopause sekaligus mendeteksi OA lutut dini. Studi yang sama menemukan bahwa nilai ambang AMH < 0,08 ng/ml berkorelasi signifikan dengan peningkatan risiko OA lutut dini pada wanita pramenopause, dengan kekuatan prediksi lebih tinggi dibandingkan hormon wanita lainnya. Secara keseluruhan, kadar AMH yang rendah pada wanita paruh baya berhubungan erat dengan risiko OA lutut, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai biomarker serum yang berguna dalam mendeteksi OA sejak dini.²⁸

Hubungan Hormon FSH dengan Osteoarthritis

Terdapat hubungan antara kadar FSH yang tinggi dengan kerusakan tulang rawan pada wanita pascamenopause dengan osteoarthritis lutut. Wanita usia 50–60 tahun dengan kadar FSH >40 mIU/mL menunjukkan derajat kerusakan tulang rawan yang lebih berat dibandingkan dengan kadar FSH rendah. Mekanismenya melibatkan aktivasi jalur PI3K/AKT/NF- κ B, yang ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi p-PI3K, p-AKT, dan p-NF- κ B serta penurunan kolagen tipe II dan aggregan. Hal ini menegaskan bahwa FSH berperan dalam mempercepat progresivitas KOA melalui regulasi molekuler inflamasi dan degradasi matriks tulang rawan.²⁹

FSH berperan dalam meningkatkan respons inflamasi kartilago dan mendorong dediferensiasi kondrosit, sehingga berkontribusi terhadap progresivitas osteoarthritis. Studi

eksperimental pada model tikus menunjukkan bahwa pemberian FSH intraartikular dapat memperburuk derajat osteoarthritis lutut. Melalui analisis transkriptomik, ditemukan bahwa setelah stimulasi kondrosit oleh FSH, terdapat 664 gen yang mengalami peningkatan ekspresi—termasuk Col12a1 dan Col1a1—serta 644 gen yang mengalami penurunan ekspresi, seperti MGP. Hasil analisis *Gene Ontology* (GO) dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) mengindikasikan bahwa gen-gen tersebut banyak terlibat dalam regulasi matriks ekstraseluler (ECM) dan respons inflamasi. Selain itu, ditemukan penurunan ekspresi MGP, peningkatan ekspresi EGR1, Col1a1, serta peningkatan kadar sitokin proinflamasi IL-6. Mekanisme molekuler yang mendasari efek ini melibatkan inhibisi jalur pensinyalan cAMP/PKA dan MKK4/JNK, yang berperan penting dalam menjaga diferensiasi dan homeostasis kondrosit.³⁰

Berdasarkan hasil *systematic literature review* yang menunjukkan adanya keterkaitan kuat antara perubahan hormonal pascamenopause, terutama penurunan kadar estrogen, rendahnya *Anti-Müllerian Hormone* (AMH), serta peningkatan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) dengan kejadian dan progresivitas osteoarthritis (OA) lutut, maka beberapa rekomendasi dapat diajukan. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan desain longitudinal dengan ukuran sampel besar guna memperjelas efek jangka panjang terapi hormon, serta mengevaluasi potensi AMH dan FSH sebagai biomarker prediktif OA lutut sejak fase premenopause. Studi eksperimental mengenai

jalur molekuler yang menghubungkan hormon reproduksi dengan inflamasi dan degradasi kartilago juga diperlukan untuk memperkuat dasar biologis hubungan tersebut. Dalam konteks praktik klinis, pemeriksaan hormonal dapat mulai dipertimbangkan sebagai bagian dari skrining risiko OA pada perempuan menjelang menopause, diiringi edukasi tentang deteksi dini, modifikasi gaya hidup, dan evaluasi risiko penggunaan terapi hormon secara individual. Dari sisi kebijakan kesehatan, diperlukan pedoman nasional yang memasukkan faktor hormonal sebagai salah satu determinan penting pada pencegahan OA lutut, serta integrasi layanan muskuloskeletal dengan pelayanan kesehatan reproduksi dan geriatri untuk memperkuat deteksi dini di fasilitas kesehatan primer.

KESIMPULAN

Hasil *systematic literature review* ini menegaskan bahwa perubahan hormonal pada masa menopause berperan penting dalam patogenesis osteoarthritis (OA) lutut. Dari sembilan artikel yang dianalisis, enam artikel menyoroti hubungan estrogen dengan OA, di mana lima menunjukkan hubungan positif bahwa penurunan kadar estrogen, terutama pada menopause dini, meningkatkan progresivitas OA, sedangkan satu artikel melaporkan hubungan negatif berupa peningkatan risiko OA lutut pada penggunaan terapi hormon (HT) maupun kontrasepsi oral (OK) yang memberikan suplementasi estrogen. Perbedaan hasil tersebut dipengaruhi oleh variasi dosis, jenis hormon, kondisi hormonal dasar, serta populasi penelitian. Selain estrogen, dua artikel

menekankan peranan *Anti-Müllerian Hormone* (AMH) sebagai biomarker stabil yang dapat mendeteksi risiko OA lutut sejak dini, sedangkan satu artikel menemukan bahwa kadar *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) yang tinggi berhubungan dengan kerusakan tulang rawan melalui aktivasi jalur inflamasi. Dengan demikian, defisiensi estrogen, rendahnya AMH, serta tingginya FSH dapat dianggap sebagai faktor hormonal kunci yang berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan dan progresivitas OA lutut pada wanita pascamenopause. Temuan ini membuka peluang pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang lebih terarah dengan mempertimbangkan aspek hormonal.

DAFTAR REFERENSI

1. IHME. Global burden of disease 2021: findings from the GBD 2021 study. *Institute for health metrics and evaluation*. Published online 2024.
2. Ren JL, Yang J, Hu W. The global burden of osteoarthritis knee: a secondary data analysis of a population-based study. *Clin Rheumatol*. 2025;44(4):1769-1810. doi:10.1007/s10067-025-07347-6
3. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Diagnosis dan Pengelolaan Osteoarthritis (Lutut, Tangan, dan Panggul). *Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia*. Published online 2021.
4. Lie YS, Kusumaningrum S, Budiningsih F, Wijaya BB. Radiographic findings and body mass index in elderly patients with knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. Published online December 27, 2024:291-299. doi:10.20885/JKKI.Vol15.Iss3.art3
5. Nguyen USDT, Saunders FR, Martin KR. Sex Difference in OA: Should We Blame Estrogen? *Eur J Rheumatol*. 2023;11(1):S7-S14. doi:10.5152/eurjrheum.2023.20193

6. Herrera Ortiz AF, Cadavid Camacho E, Cubillos Rojas J, et al. A Practical Guide to Perform a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Principles and Practice of Clinical Research Journal*. 2021;7(4):47-57. doi:10.21801/ppcrj.2021.74.6
7. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*. McGraw Hill Professional; 2020.
8. Hughbanks ML, Rodriguez-Fontan F, Kleck CJ, Burger–Van der Walt E. Estrogen receptor Alpha in human knee articular cartilage of healthy and osteoarthritic females. *J Orthop*. 2021;27:1-8. doi:10.1016/j.jor.2021.08.005
9. Lou C, Xiang G, Weng Q, et al. Menopause is associated with articular cartilage degeneration: a clinical study of knee joint in 860 women. *Menopause*. 2016;23(11):1239-1246. doi:10.1097/GME.0000000000000697
10. Yang X, Fu Z, Ren Q, Wang S, Yin S, Liu J. Correlation of synovial tissue protein abundance with menopause in osteoarthritis. *Am J Transl Res*. 2022;14(10):7403-7412.
11. Liu YP, Li J, Xin SB, Xu J. Study the relevance between inflammatory factors and estradiol and their association with knee osteoarthritis in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(2).
12. Jung JH, Bang CH, Song GG, Kim C, Kim JH, Choi SJ. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2019;26(6):598-602. doi:10.1097/GME.0000000000001280
13. Wang J, Zhang X, Ge L, et al. Hormone therapy and oral contraceptives in the risk of knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Menopause*. 2025;32(8):710-718. doi:10.1097/GME.0000000000002560
14. Hou WY, Zhu CY, Gu YF, Zhu L, Zhou ZX. Association of hormone replacement therapy and the risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(51):e32466. doi:10.1097/MD.00000000000032466
15. Ye T, Sun D, Mu T, et al. Differential effects of high-physiological oestrogen on the degeneration of mandibular condylar cartilage and subchondral bone. *Bone*. 2018;111:9-22. doi:10.1016/j.bone.2018.03.008
16. Wang W, Wang L, Xu Z, et al. Effects of estradiol on reduction of osteoarthritis in rabbits through effect on matrix metalloproteinase proteins. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(3):310-315.
17. Sasono B, Amanda NA, Dewi DNSS. Faktor Dominan Pada Penderita Osteoarthritis di RSUD Dr. Mohamad Soewandhie, Surabaya, Indonesia. Published online 2020.
18. Mei R, Lou P, You G, Jiang T, Yu X, Guo L. 17 β -Estradiol Induces Mitophagy Upregulation to Protect Chondrocytes via the SIRT1-Mediated AMPK/mTOR Signaling Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11. doi:10.3389/fendo.2020.615250
19. Cardoso JM, Ribeiro AC, Botelho J, Proença L, Noronha S, Alves RC. The Influence of Genetic Polymorphisms on the Expression of Interleukin-1beta, Prostaglandin E2 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Cross-Sectional Study. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):651. doi:10.3390/ijms25010651
20. Zhao H, Yu F, Wu W. The Mechanism by Which Estrogen Level Affects Knee Osteoarthritis Pain in Perimenopause and Non-Pharmacological Measures. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2391. doi:10.3390/ijms26062391
21. Gilmer G, Iijima H, Hettinger ZR, et al. Menopause-induced 17 β -estradiol and progesterone loss increases senescence markers, matrix disassembly and degeneration in mouse cartilage. *Nat Aging*. 2025;5(1):65-86. doi:10.1038/s43587-024-00773-2
22. Atasoy-Zeybek A, Showel KK, Nagelli C V., Westendorf JJ, Evans CH. The intersection of aging and estrogen in osteoarthritis. *npj Women's Health*. 2025;3(1):15. doi:10.1038/s44294-025-00063-1

23. Chen Q, Zhang W, Sadana N, Chen X. Estrogen receptors in pain modulation: cellular signaling. *Biol Sex Differ.* 2021;12(1):22. doi:10.1186/s13293-021-00364-5
24. Romero-Martínez BS, Sommer B, Solís-Chagoyán H, et al. Estrogenic Modulation of Ionic Channels, Pumps and Exchangers in Airway Smooth Muscle. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7879. doi:10.3390/ijms24097879
25. Atasoy-Zeybek A, Showel KK, Nagelli C V., Westendorf JJ, Evans CH. The intersection of aging and estrogen in osteoarthritis. *npj Women's Health.* 2025;3(1):15. doi:10.1038/s44294-025-00063-1
26. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-385. doi:10.1093/humupd/dmt062
27. Sasaki E, Chiba D, Ota S, et al. Epidemiological study on the relationship among menopausal condition, bone fragility, and knee osteoarthritis. Preprint posted online October 6, 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-84980/v1
28. Sasaki E, Chiba D, Ota S, et al. Reduced serum levels of anti-Mullerian hormone is a putative biomarker of early knee osteoarthritis in middle-aged females at menopausal transition. *Sci Rep.* 2021;11(1):4931. doi:10.1038/s41598-021-84584-0
29. Liu Y, Zhang M, Kong D, et al. High follicle-stimulating hormone levels accelerate cartilage damage of knee osteoarthritis in postmenopausal women through the PI3K/AKT/NF- κ B pathway. *FEBS Open Bio.* 2020;10(10):2235-2245. doi:10.1002/2211-5463.12975
30. Huan Z, Wang Y, Zhang M, et al. Follicle-stimulating hormone worsens osteoarthritis by causing inflammation and chondrocyte dedifferentiation. *FEBS Open Bio.* 2021;11(8):2292-2303. doi:10.1002/2211-5463.13238