

Efektivitas Terapi Oksigen Hiperbarik pada Nyeri Kronik Osteoartritis Lutut Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Pain of Knee Osteoarthritis

Benny G. Siahaan,¹ Rangga Rawung,² Mendy Hatibie³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Divisi Ortopedi Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

³Divisi Bedak Plastik Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: drbensiahaan@gmail.com

Received: February 17, 2023; Accepted: August 13, 2023; Published on line: August 18, 2023

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease characterized by progressive cartilage degeneration, subchondral bone changes, osteophyte formation, synovitis or arthritis. The aim of osteoarthritis management is to reduce pain, increase joint function, and decrease disability. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) can inhibit astrocyte activation and inflammatory factor production, and maintain transmission and integration of sensoric information through dorsal neurons, therefore, resulting in pain reduction. This study aimed to evaluate the effectiveness of HBOT in chronic pain of knee osteoarthritis. This was a parallel, two-arm, placebo-controlled, randomized clinical trial in adults with knee osteoarthritis at two hospitals in Manado, namely *Badan Layanan Umum Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou* and *Rumah Sakit Siloam*. The results obtained 44 patients suffered from knee osteoarthritis grade 1 dan 2 associated with chronic pain as subjects, divided into two groups namely intervention with HBOT and control groups. Determination of normality of numeric variables was performed with Shapiro-Wilk test. The statistic test confirmed that the distribution of VAS scores was relatively not different between before and after HBOT, and the control group ($p=0.421$ and $p=0.634$). In conclusion, hyperbaric oxygen therapy can be used to reduce chronic pain in knee osteoarthritis.

Keywords: knee osteoarthritis; hyperbaric oxygen therapy; chronic pain

Abstrak: Osteoartritis (OA) merupakan suatu penyakit sendi degeneratif yang dikarakteristikkan dengan degenerasi kartilago progresif, perubahan tulang subkondral, pembentukan osteofit, dan sinovitis atau inflamasi sendi. Tujuan penatalaksanaan OA ialah untuk meredakan nyeri, meningkatkan fungsi, dan membatasi disabilitas. Terapi oksigen hiperbarik (TOHB) dapat menghambat aktivasi astrosit dan produksi faktor inflamatorik serta mempertahankan transmisi dan integrasi informasi sensorik melalui neuron dorsal sehingga nyeri menurun. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas TOHB dalam penatalaksanaan nyeri kronik pada OA lutut. Penelitian ini didesain sebagai suatu *parallel, two-arm, placebo-controlled, randomized clinical trial* pada dewasa dengan OA lutut di dua rumah sakit di Manado, Badan Layanan Umum Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou dan Rumah Sakit Siloam. Sebanyak 44 pasien OA lutut *grade* 1 dan 2 dengan nyeri kronik menjadi subjek penelitian, yang dibagi secara acak atas dua kelompok: intervensi TOHB dan kontrol. Penentuan normalitas variabel numerik dilakukan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Hasil statistik mengkonfirmasi distribusi penurunan skor VAS relatif tidak berbeda bermakna sebelum dan setelah TOHB dan kelompok kontrol ($p=0,421$ dan $p=0,634$). Simpulan penelitian ini terapi oksigen hiperbarik kemungkinan dapat menurunkan nyeri kronik pada penderita osteoartritis lutut.

Kata kunci: osteoartritis lutut; terapi oksigen hiperbarik; nyeri kronik

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan suatu penyakit sendi degeneratif yang sering terjadi dan diprediksi menjadi penyebab keempat terbanyak terjadinya disabilitas di seluruh dunia pada tahun 2020. Osteoarthritis dapat menyerang berbagai sendi namun yang paling sering ditemukan pada sendi lutut, yaitu sekitar 83% dari seluruh osteoarthritis.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 9,6% laki-laki dan 18% perempuan berusia ≥ 60 tahun menderita OA simtomatik di seluruh dunia.² Perempuan tampaknya memiliki prevalensi terkena osteoarthritis lutut lebih banyak dibandingkan laki-laki (42,1% vs 31,2%).³ Di Indonesia, prevalensi OA pada usia 61 tahun ialah 5% sementara OA lutut masih tinggi, berkisar 15,5% pada laki-laki dan 12,7% pada perempuan dari populasi total.⁴ Masalah yang dihadapi ialah OA dapat memengaruhi kualitas hidup penderitanya.^{5,6}

Pada OA terjadi inflamasi sinovium yang dimediasi berbagai sitokin menyebabkan kehilangan fungsi sendi dan deformitas angular atau *malalignment*.⁷ Selain itu, hipoksia diduga memainkan peran sentral dalam induksi kerusakan jaringan pada OA. Walaupun kartilago artikular merupakan suatu jaringan avaskular yang berfungsi di bawah tegangan oksigen yang rendah, penurunan tegangan oksigen yang lebih jauh pada cairan sinovial dapat menyebabkan penyakit degeneratif kartilago articular.^{8,9}

Nyeri merupakan gejala utama OA yang disebabkan oleh peningkatan periosteal osteofitik, kongesti vaskular dari tulang subkondral menyebabkan peningkatan tekanan intraoseus, sinovitis dengan aktivasi nosiseptor membran sinovial, kelelahan otot yang menyeberangi sendi, kontraktur sendi keseluruhan, efusi sendi dan peregangan kapsul sendi, robekan meniskus, inflamasi pada bursa periartikular, spasme otot periartikular, faktor psikologi, dan krepitus.¹⁰ Tulang OA ditandai oleh sklerosis lempeng subkondral dengan matriks yang kurang mineral dan area kista. Apakah perubahan tulang mendahului, terjadi secara bersamaan atau mengikuti perubahan tulang rawan masih bisa diperdebatkan.¹¹

Penatalaksanaan modern terhadap OA berfokus pada meningkatkan fungsi dan kualitas hidup. Tujuan penatalaksanaan OA ialah untuk meredakan nyeri, meningkatkan fungsi, dan membatasi disabilitas. Penatalaksanaan non-operatif ditujukan untuk OA lutut *grade* 1-3 sesuai Kellgren dan Lawrence sedangkan untuk *grade* 4 penatalaksanaan dilakukan dengan pembedahan.^{3,12} Salah satu terapi non-operatif yang dapat diberikan untuk pasien dengan OA lutut ialah *heat and cold treatment* untuk meredakan nyeri. Terapi panas bertujuan untuk meningkatkan sirkulasi dan meredakan kekakuan sendi serta otot yang *fatigue*, sedangkan terapi dingin memperlambat sirkulasi untuk mengurangi pembengkakan dan meredakan nyeri akut. Terapi lain seperti modifikasi intensitas aktivitas fisik, penurunan berat badan, latihan penguatan otot, ortotik, terapi osteopatik, medikamentosa seperti antiinflamasi non-steroidal (antara lain diklofenak), dan suplementasi injeksi asam hialuronat, injeksi kortikosteroid, glukosamin, dan plasma kaya trombosit (PRP). *Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), stimulasi elektrik neuromuskular, insoles, dan *bracing* juga digunakan pada OA lutut. TENS menggunakan elektrikal voltase rendah untuk mengurangi nyeri. Stimulasi elektrik neuromuskular bertujuan untuk menguatkan dan mempertahankan massa otot yang mendukung lutut. Penggunaan alat bantu berjalan dapat menurunkan nyeri.

Terapi oksigen hiperbarik (TOHB) pertama kali diuji pada tahun 1662 oleh Henshaw, kamar operasi hiperbarik mobil diperkenalkan pertama kali pada tahun 1879 oleh Fontaine, dan pada tahun 1928 seorang ahli anestesi yaitu Cunningham membangun sanitarium untuk TOHB. Terapi Oksigen Hiperbarik didefinisikan sebagai suatu inhalasi intermiten oksigen 100% di kamar hiperbarik pada tekanan lebih tinggi dari 1 atmosfer absolut (ATA). TOHB dapat dilakukan pada kamar *high-pressure multi-place*, *high-pressure mono-place*, atau *low-pressure mono-place*.¹⁴ Masih sedikit bukti yang didapatkan dari penelitian preklinik tentang efek TOHB terhadap jaringan kartilago.¹²⁻¹⁴ Prinsip kerja TOHB ialah kondisi hipoksia jaringan diperbaiki dengan memberikan oksigen tekanan tinggi untuk meningkatkan tegangan oksigen jaringan dan oksigen terlarut. Pilihan terapi tersebut banyak digunakan untuk berbagai penyakit atau kelainan yang

disebabkan oleh kondisi hipoksia, pasokan oksigen jaringan yang buruk akibat kerusakan vaskular atau insufisiensi sirkulasi, kerusakan jaringan akibat trauma atau infeksi, dan gangguan pemulihan jaringan. TOHB meningkatkan tekanan parsial oksigen di dalam darah dan jaringan; hal tersebut memicu terjadinya angiogenesis, remodeling jaringan, penyembuhan luka, peningkatan respon imun sistemik dan penurunan respon inflamasi. Pada sebagian besar kasus, TOHB digunakan sebagai terapi adjuvan.¹⁵⁻¹⁷

Berbagai penelitian telah dipublikasikan untuk menilai kegunaan TOHB sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana nyeri kronik.¹⁸ Efek analgetik TOHB jangka pendek berhubungan dengan penurunan produksi TNF- α sedangkan efek analgetik jangka panjang berhubungan dengan induksi pelepasan peptida opioid dependen-NO.¹⁹ Efek tersebut berlaku secara sentral namun juga melibatkan pelepasan dinorfin neuronal dan aktivasi reseptor opioid μ - dan κ - pada medula spinalis sehingga dapat mengurangi rasa nyeri.^{14,20}

Banyaknya kasus OA lutut yang ditemukan di masyarakat, adanya peran hipoksia dan inflamasi dalam patogenesis terjadinya OA, efek TOHB dalam meningkatkan tekanan parsial oksigen di dalam darah dan jaringan untuk memicu angiogenesis, remodeling jaringan, penyembuhan luka, dan penurunan respon inflamasi, serta masih sedikit bukti yang didapatkan dari penelitian preklinik tentang efek TOHB terhadap jaringan kartilago mendorong penulis untuk meneliti efektivitas TOHB dalam tatalaksana nyeri khususnya pada kasus OA lutut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini didesain sebagai suatu *parallel, two-arm, placebo-controlled, randomized clinical trial* pada orang dewasa dengan OA lutut di dua rumah sakit di Manado, Badan Layanan Umum Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou (RSUP) dan Rumah Sakit Siloam Manado. Sebanyak 44 pasien OA lutut grade 1 dan 2 dengan nyeri kronik yang diberi terapi analgetik dengan parasetamol 500 mg menjadi subjek penelitian, yang dibagi secara acak ke dalam dua kelompok: kelompok intervensi yang menerima TOHB dan kelompok kontrol yang tanpa TOHB. Pasien kelompok intervensi menerima TOHB mulai hari ke-1 dan hari ke-3, yang menjalani satu sesi terapi setiap TOHB. Pada masing-masing sesi, subjek penelitian menerima inhalasi oksigen berkonsentrasi 100% pada tekanan 2,4 ATA dalam ruangan oksigen hiperbarik selama 60 menit yang dibagi dalam dua durasi masing-masing 30 menit dengan jeda 10 menit. Kedua kelompok menerima penatalaksanaan standar OA lutut sesuai indikasi. Pada semua pasien dihitung *Visual Analogue Score* (VAS) sebelum dan sesudah penatalaksanaan TOHB serta pada kelompok kontrol. Pengukuran luaran VAS dilakukan sebelum dan sesudah penatalaksanaan TOHB. Penentuan normalitas variabel numerik dilakukan menggunakan uji Shapiro-Wilk.

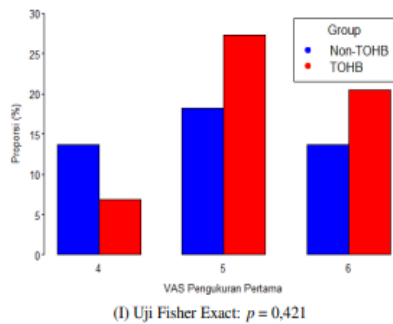
HASIL PENELITIAN

Sebanyak 44 pasien OA lutut dengan nyeri kronik menjadi subjek penelitian. Terdapat 24 pasien menjalani TOHB lalu dihitung VAS pre dan pasca TOHB, sedangkan 20 pasien lainnya diambil datanya sebagai kelompok kontrol lalu dihitung VAS. Tabel 1 memperlihatkan bahwa sebagian besar pasien berusia sekitar 61 tahun; proporsi laki-laki dan perempuan hampir seimbang. Rerata indeks massa tubuh (IMT) pasien tergolong obesitas, yaitu obesitas *grade 1* merupakan temuan terbanyak (41%) dengan IMT sekitar 26,9 kg/m², dan berat badan sekitar 67,3 kg. Osteoarthritis terjadi hampir proporsional antara kedua lutut, namun tujuh (16%) pasien mengalaminya secara bilateral namun perbedaan karakteristik tiap kelompok tidak bermakna.

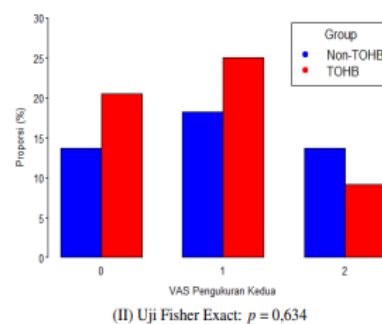
Variasi skor VAS cukup sempit untuk semua pasien, nilainya hanya antara 4 dan 6. Pasca terapi, keadaan masih tidak berubah sekalipun distribusi skor VAS tampak bergeser ke nilai-nilai lebih kecil dibandingkan pengukuran pertama sebelum terapi. Distribusi penurunan skor VAS relatif tidak berbeda bermakna sebelum terapi antara pasien yang kemudian menerima TOHB dan kontrol ($p=0,421$ dan $p=0,634$) (Gambar 1 A dan B). Gambar 2 memperlihatkan distribusi skor VAS hari pertama dan ketiga serta perubahannya pada kelompok intervensi dengan TOHB. Hasil uji Mann-Whitney mendapatkan nilai $p=0,132$ yang menunjukkan secara statistik tidak bermakna.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

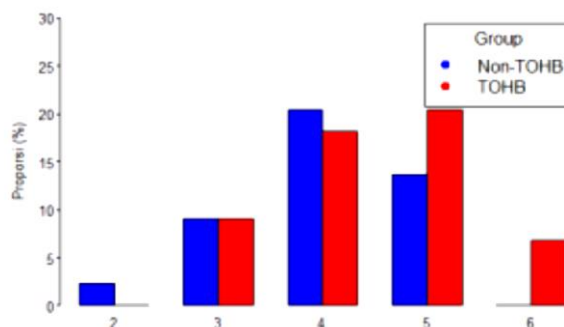
Karakteristik	Total (N= 44)		Non-TOHB (n = 20)		TOHB (n = 24)		P
	n (%)	M ± SD	N (%)	M ± SD	N (%)	M ± SD	
Kelamin							
Laki-laki	19,0 (43,0)	*	9,0 (45,0)	*	10,0 (42,0)	*	>0,999
Perempuan	25,0 (57,0)	*	11,0 (55,0)	*	14,0 (58,0)	*	
Usia	*	61,2±7,5	*	62,1±7,2	*	60,5±7,8	0,465
Berat (kg)	*	67,3±9,4	*	68,0±9,3	*	66,8±9,6	0,688
Tinggi (cm)	*	158,6±7,0	*	160,6±7,2	*	157,0±6,6	0,099
IMT (kg/m ²)	*	26,9±3,9	*	26,4±3,1	*	27,3±4,4	0,470
Status gizi							
Berat normal	7,0 (16,0)	*	3,0 (15,0)	*	4,0 (17,0)	*	0,947
Berat lebih	9,0 (20,0)	*	5,0 (25,0)	*	4,0 (17,0)	*	
Obes I	18,0 (41,0)	*	8,0 (40,0)	*	10,0 (42,0)	*	
Obes II	10,0 (23,0)	*	4,0 (20,0)	*	6,0 (25,0)	*	
Lokasi osteoarthritis							
Genu dextra	17,0 (39,0)	*	6,0 (30,0)	*	11,0 (46,0)	*	0,513
Genu sinistra	20,0 (45,0)	*	11,0 (55,0)	*	9,0 (38,0)	*	
Genu bilateral	7,0 (16,0)	*	3,0 (15,0)	*	4,0 (17,0)	*	



Gambar 1 A. VAS pengukuran pertama



Gambar 1 B. VAS pengukuran kedua



Gambar 2. Distribusi skor VAS hari pertama dan ketiga serta perubahannya menurut kelompok intervensi TOHB. Uji Mann-Whitney mendapatkan p=0,132

BAHASAN

Perbandingan jenis kelamin secara keseluruhan untuk laki-laki 19 pasien (43%) dan perempuan 25 pasien (57%) pada kelompok TOHB dan kontrol ($p > 0,999$) yang hampir seimbang. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) tahun 2013 yaitu sebesar 27,5 % responden yang menderita arthritis ialah perempuan.²¹ Usia minimum subjek yang mengikuti penelitian ialah 43 tahun dan usia maksimum ialah 73 tahun, dengan nilai rerata usia 62 tahun pada

kelompok kontrol, dan 59 tahun pada kelompok TOHB. Usia merupakan faktor risiko terpenting untuk terjadinya OA, dimana prevalensi meningkat dengan sesuai bertambahnya usia. Insiden terjadinya OA pada laki laki sebagian besar terjadi pada usia sebelum 50 tahun, sedangkan setelah 50 tahun didapatkan OA lebih banyak terjadi pada perempuan karena diperkirakan adanya defisiensi estrogen setelah menopause. Kondrosit memiliki reseptor estrogen fungsional yang menunjukkan bahwa sel-sel ini dipengaruhi oleh estrogen. Studi lain menyebutkan bahwa perempuan lebih sering terkena OA lutut karena laki-laki umumnya memiliki kekuatan otot yang lebih tinggi daripada perempuan, dan kekuatan otot ini dapat mengkompensasi stres mekanik pada sendi sehingga mengurangi resiko terjadinya OA lutut pada laki-laki.²²

Karakteristik subjek hasil penelitian ini berdasarkan klasifikasi IMT yaitu subjek paling banyak tergolong obesitas *grade 1* (41,0 %), Individu dengan kelebihan berat badan berisiko tiga kali lebih besar menderita OA lutut. Selama *single leg stance*, beban sebesar 3-5 kali berat badan akan jatuh pada lutut. Menurut studi Framingham, perempuan yang mengalami penurunan berat badan sebanyak 5 kg akan mengurangi risiko OA lutut sebesar 50%.²³

Nyeri pada OA umumnya diperberat dengan penggunaan sendi dan akan berkurang dengan istirahat. Intervensi TOHB dapat mempertahankan transmisi dan integrasi informasi sensorik melalui neuron dorsal sehingga menurunkan nyeri. Selain itu TOHB mengatasi kondisi hipoksia dengan meningkatkan jumlah oksigen terlarut di dalam plasma serta tekanan parsial oksigen di dalam cairan jaringan. TOHB juga menurunkan apoptosis kondrosit dan meningkatkan sintesis proteoglikan yang disebabkan oleh supresi produksi NO dan juga memiliki efek terhadap angiogenesis dan vaskulogenesis.⁸ *Nitric oxide synthase* (NOS) memainkan peran penting dalam terjadinya nyeri inflamatorik. TOHB dilaporkan dapat memperbaiki konsentrasi oksigen darah dan mikrosirkulasi local. Berbagai penelitian telah dipublikasikan untuk menilai kegunaan TOHB sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana nyeri kronik.¹⁸ TOHB dapat memperbaiki konsentrasi oksigen darah dan mikrosirkulasi lokal, serta meningkatkan klirens ROS. Ekspresi iNOS dan nNOS pada dorsal spinal secara bermakna berkurang setelah TOHB. Efek analgetik TOHB jangka pendek berhubungan dengan penurunan produksi TNF- α sementara efek analgetik jangka panjang berhubungan dengan induksi pelepasan peptida opioid dependen-NO.¹⁹ Efek tersebut berlaku secara sentral namun juga melibatkan pelepasan dinorfin neuronal dan aktivasi reseptor opioid μ - dan κ - pada medula spinalis.^{14,20} Berbagai penelitian telah dipublikasikan untuk menilai kegunaan TOHB sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana nyeri kronik. TOHB menghambat aktivasi astrosit dan produksi faktor inflamatorik. Aktivasi P2X4R pada mikroglia dan inhibisi apoptosis dimediasi caspase 3 juga berpartisipasi dalam mekanisme analgesia dari TOHB. Selain itu TOHB mempertahankan stabilitas membran sel, mengurangi kerusakan terhadap membran sel, dan mengurangi edema lokal membran nuklear untuk mengurangi kerusakan neuronal dan pembentukan sinaptik abnormal. TOHB mempertahankan transmisi dan integrasi informasi sensorik melalui neuron dorsal sehingga menurunkan nyeri.¹⁸

Pada penelitian ini, distribusi skor VAS relatif berbeda sebelum TOHB antara pasien yang kemudian menerima TOHB dan kontrol ($p=0,421$) (Gambar 1A). Variasi skor VAS cukup sempit untuk semua pasien, yaitu hanya antara 4 dan 6. Pasca intervensi, keadaan masih tidak berubah sekalipun distribusi skor VAS tampak bergeser ke nilai-nilai lebih kecil dibandingkan pengukuran pertama sebelum terapi (Gambar 1B). Bila diamati dari hasil pre dan pasca TOHB, nilai skor VAS tampak mengalami penurunan bermakna pada pasien OA lutut yaitu berkisar antara 0 dan 2, tetapi dari segi penilaian statistik perbedaan pasien TOHB dan non-TOHB belum bermakna dengan nilai $p=0,634$. Hal ini dapat disebabkan oleh penilaian waktu VAS yang relatif sempit, yaitu di hari pertama dan ketiga setelah dilakukan TOHB.

Pada evaluasi secara klinis tampak penurunan skor VAS pasien yang dilakukan TOHB. Keterbatasan waktu pemeriksaan dan evaluasi juga memengaruhi hasil penelitian ini, seperti waktu kontrol pasien yang tidak rutin saat datang di poliklinik rawat jalan setelah hari ketiga pasca TOHB. Penilaian skor VAS juga dapat memengaruhi hasil penelitian dikarenakan sistem penilaian yang subjektif pada keluhan nyeri OA lutut.

SIMPULAN

Fase terakhir setelah sesi TOHB didapatkan penurunan nilai VAS sehingga TOHB kemungkinan dapat menurunkan efek nyeri pada penderita osteoartritis lutut.

Untuk ke depannya diharapkan dapat dilakukan sistem penilaian yang lebih objektif pada keluhan OA lutut, yaitu dengan menggunakan Oxford Knee score dan WOMAC Score Knee.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105(1):185–99. Doi: 10.1093/bmb/lds038.
2. Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric oxygen therapy: a new treatment for chronic pain? *Pain Pract.* 2016;16(5):620–8. Doi: 10.1111/papr.12312.
3. Baskar APM, Kiranmathi B, Sivaraj C, Saraswathi K. Osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9(3):661–8. [Online]. Available from: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2678>.
4. Mohamed ASE, Abdelrahman AA, Aly UF, Khaled KA. Hyperbaric oxygen therapy: a review. *Eur J Clin Pharm.* 2018;20(5):263–9.
5. Johnston BR, Ha AY, Brea B, Liu PY. The mechanism of 70 hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic wounds and diabetic foot ulcers. *R I Med J.* 2016;99(2):26–9.
6. Tanoeisan C. Pengaruh terapi repetitive peripheral magnetic stimulation (Abstrak). *J Med Dan Rehabil.* 2020;2(2):1–6.
7. Olex-Zarychta D. Hyperbaric oxygenation as adjunctive therapy in the treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):1–14. Doi: 10.3390/ijms21228588.
8. Spitaels D, Mamouris P, Vaes B, Smeets M, Luyten F, Hermens R, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in general practice: a registry-based study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e031734. Doi: 10.1136/bmjopen-2019-031734.
9. Barilaro G, Masala IF, Parracchini R, Iesu C, Caddia G, Sarzi-Puttini P, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in orthopedics and rheumatological diseases. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):429–34.
10. Mansbridge J. Skin substitutes to enhance wound healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 1998;7(5):803–9. Doi: 10.1517/13543784.7.5.803.
11. Racine J, Aaron RK. Pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *R. I. Med. J.* 2013;96(3):19–22.
12. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee osteoarthritis: a primer. *Perm J.* 2017;21:1–7. Doi: 10.7812/TPP/16-183.
13. Shinomiya N, Asai Y. Hyperbaric Oxygenation Therapy: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. Springer Nature; 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-981-13-7836-2>
14. Rillo O, Riera H, Acosta C, Liendo V, Bolaños J, Monterola L, et al. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(7):345–54. Doi: 10.1097/RHU.0000000000000449.
15. Yılmaz O, Bilge A, Erken HY, Kuru T. The effects of systemic ozone application and hyperbaric oxygen therapy on knee osteoarthritis: an experimental study in rats. *Int Orthop.* 2021;45(2):489–96. Doi: 10.1007/s00264-020-04871-9.
16. Lavigne P, Benderdour M, Shi MQ, Lajeunesse D, Fernandes JC. Involvement of ICAM-1 in bone metabolism: a potential target in the treatment of bone diseases? *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(3):313–20. Doi: 10.1517/14712598.5.3.313.
17. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care Clin Off Pract.* 2013;40(4):821–36. Doi: 10.1016/j.pop.2013.08.003.
18. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2):149–62. Doi: 10.1002/acr.24131.
19. Lin SS, Yuan LY, Niu CC, Tu YK, Yang CY, Ueng SWN. Hyperbaric oxygen inhibits the HMGB1/RAGE signaling pathway by upregulating Mir-107 expression in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthr Cartil.* 2019;27(9):1372–81. Doi: 10.1016/j.joca.2019.05.011.

20. Yildiz S, Uzun G, Kiralp Z. Hyperbaric oxygen therapy in chronic pain management. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(2):95–100. Doi: 10.1007/s11916-006-0019-x.
21. Ding Y, Yao P, Hong T, Han Z, Zhao B, Chen W, et al. Early hyperbaric oxygen effects on neuropathic pain and nitric oxide synthase isoforms in CCI rats. *Oncotarget.* 2018;9(7):7513–21. Doi: 10.18632/oncotarget.23867.
22. Leung YY, Pua YH, Thumboo J. A perspective on osteoarthritis research in Singapore. *Proc. Singapore Healthc.* 2013;22(1):31–9. Doi: 10.1177/201010581302200106.
23. Hawamdeh ZM, Al-ajlouni JM. The clinical pattern of knee osteoarthritis in Jordan : a hospital based study. *Int J Med Sci.* 2013;10(6):790-5. Doi: 10.7150/ijms.5140.