

Perbaikan Klinis Sindroma Pasca Komosio dengan Terapi Oksigen Hiperbarik

Mardoni Setiawan^{1*}, Maxmillian Ch. Oley², Eko Prasetyo², Mendy Hatibie Oley³

¹ Residen Bedah Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado.

² Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado.

³ Departemen Bedah Plastik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado.

*Penulis korespondensi: dr.oponx@gmail.com.

ABSTRAK

Tujuan: Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa terapi oksigen hiperbarik (TOHB) mempercepat proses penyembuhan kumpulan gejala pasien cedera kepala ringan (CKR). **Metode:** Penelitian ini didapatkan sebanyak 20 pasien CKR dan diikutsertakan dalam penelitian. Penelitian ini menggunakan rancangan *controlled trial* yang membandingkan kondisi *outcome* 2 kelompok perlakuan, yakni pasien CKR dengan TOHB vs. kontrol. Kelompok kontrol akan menerima terapi standar CKR menurut protokol *Advanced Trauma Life Support (ATLS)*. Setelah penanganan sesuai protokol ATLS, kelompok TOHB akan mendapatkan juga sesi TOHB, yaitu oksigen bertekanan 2-3 *atmosphere absolute* (ATA) dengan 100% oksigen dalam ruang udara bertekanan tinggi, selama 60 menit. **Hasil:** Skor *Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire* (RPQ), baik ketiga *item* awal (RPQ-3) yang berhubungan dengan gejala awal cedera kepala maupun ketiga belas *item* berikutnya (RPQ-13) yang memuat gejala lanjut cedera kepala, tidak berbeda pada kedua kelompok penelitian sebelum pengobatan dilakukan. Namun diakhir minggu kelima pasca terapi pasien-pasien dengan TOHB memperlihatkan skor RPQ jauh lebih baik (rerata 3,1 vs. 6,5 pada RPQ-3, dan 14,2 vs. 29,6 pada RPQ-13). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa TOHB terhadap pasien CKR terjadi penurunan skor RPQ, baik RPQ-3 dan RPQ-13 yang bermakna ($p \leq 0,001$). **Simpulan:** Penelitian ini telah membuktikan pengaruh TOHB mempercepat proses penyembuhan kumpulan gejala pasien CKR (sindroma pasca komosio).

Kata kunci: terapi oksigen hiperbarik, sindroma pasca komosio, *rivermead post-concussion symptoms questionnaire*.

DOI: <https://doi.org/10.24843/JBN.2023.v07.i01.p02>

ABSTRACT

Aim: To prove that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) accelerates healing of the symptoms of mild traumatic brain injury (mTBI). **Methods:** This study found that 20 mTBI patients were included. This study used a controlled trial design that compared the outcome conditions of the 2 treatment groups, namely mTBI patients with HBOT vs. controls. The control group will receive standard mTBI therapy according to the *Advanced Trauma Life Support (ATLS)* protocol. After treatment, according to the ATLS protocol, the HBOT group will receive a TOHB session, 2-3 *atmosphere absolute* (ATA) pressurized oxygen with 100% oxygen in a high-pressure chamber for 60 minutes. **Results:** The *Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire* (RPQ) scores, the initial three items (RPQ-3) related to the initial symptoms of head injury and the following thirteen items (RPQ-13), which contained advanced symptoms of head injury, were not different in the two study groups before treatment was carried out. However, at the end of the fifth-week post-therapy, patients with HBOT showed a much better RPQ score (mean 3.1 vs. 6.5 on RPQ-3 and 14.2 vs. 29.6 on RPQ-13). The results of this study prove that in HBOT in mTBI patients, there was a decrease in the RPQ score, both RPQ-3 and RPQ-13, which was significant ($p < 0.001$). **Conclusion:** This study has proven that the influence of HBOT accelerates the healing of the symptoms of mTBI (post-concussion syndrome).

Keywords: hyperbaric oxygen therapy, post-concussion syndrome, *rivermead post-concussion symptoms questionnaire*.

PENDAHULUAN

Cedera kepala merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan dikalangan dewasa muda dan merupakan masalah kesehatan serta sosioekonomi utama di seluruh dunia.^{1,2} Gejala cedera ini bervariasi, mulai dari ringan, sedang hingga berat, bergantung pada luas kerusakan otak. Penderita cedera kepala seringkali mengalami gangguan kognitif, perilaku, dan komunikasi yang signifikan.³ Di Indonesia saat ini, cedera kepala merupakan penyebab hampir setengah dari keseluruhan kematian akibat trauma, mengingat bahwa kepala merupakan bagian tersering dan rentan terlibat dalam suatu kecelakaan.⁴

Terapi oksigen hiperbarik (TOHB) adalah penggunaan 100% oksigen pada tekanan yang lebih tinggi dari tekanan atmosfer.^{5,6} Penderita akan menghirup 100% oksigen secara bertahap dan bersamaan dengan peningkatan tekanan kamar terapi menjadi lebih dari 1 *atmosphere absolute* (ATA).^{5,7}

TOHB menjadi perhatian saat ini dalam bidang neurologi dan terbukti menghambat apoptosis, menekan inflamasi, melindungi integritas sawar darah otak, serta mendukung angiogenesis dan neurogenesis.^{8,9}

Pada cedera otak kronik, TOHB meningkatkan aliran darah otak, memperbaiki gangguan neuropsikologis, serta meningkatkan perbaikan neuropsikologis dan elektrofisiologis. Terapi ini juga dilaporkan memberikan efek positif dengan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan sindroma pasca komosio atau CKR pada tahap kronik lanjut.¹⁰ Hal ini menunjukkan keberhasilan penggunaan TOHB secara intensif sebagai modalitas terapi pada berbagai pasien dengan cedera kepala.¹⁰⁻¹²

Gejala umum yang sering terjadi setelah CKR dikenal dengan istilah sindroma pasca komosio. Mayoritas penderita dengan sindroma pasca komosio sembuh dalam 3

sampai 6 bulan.¹³⁻¹⁵ Dalam sebagian besar uji klinis, *outcome* dievaluasi dengan pemeriksaan neuropsikologis, salah satunya dengan *Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire* (RPQ).¹⁶ Sehingga, tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa TOHB mempercepat proses penyembuhan kumpulan gejala pasien cedera kepala ringan (CKR).

METODE

Penelitian ini didapatkan sebanyak 20 pasien CKR dan diikutsertakan dalam penelitian. Penelitian ini menggunakan rancangan *controlled trial* yang membandingkan kondisi *outcome* 2 kelompok perlakuan, yakni pasien CKR dengan TOHB vs. kontrol. Kelompok kontrol akan menerima terapi standar CKR menurut protokol *Advanced Trauma Life Support* (ATLS). Setelah penanganan sesuai protokol ATLS, kelompok TOHB akan mendapatkan juga sesi TOHB, yaitu oksigen bertekanan 2-3 ATA dengan 100% oksigen dalam ruang udara bertekanan tinggi, selama 60 menit.

Pada hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan, berumur antara 13 hingga 66 tahun. Mereka rata-rata berusia hampir 40 tahun tetapi dengan variasi cukup besar (SD 15 tahun). Tidak ditemui perbedaan bermakna dalam usia pasien di kelompok TOHB dan kontrol. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan sekitar 6,5 : 3,5 dan rasio tersebut relatif tidak berubah saat distratifikasi menurut kelompok TOHB vs. kontrol.

Secara keseluruhan, karakteristik pasien di kedua kelompok yang relatif tidak berbeda menjadi penting untuk diperhatikan. Absennya perbedaan tersebut mengisyaratkan bahwa bias seleksi yang berhubungan dengan umur, jenis kelamin, ataupun lokasi perdarahan intrakranial mungkin dapat disingkirkan.

Sebelum tindakan terapi, kedua kelompok penelitian diperiksa skor RPQ dan CT Scan kepala. Pada kelompok dengan Perlakuan, TOHB diberikan di minggu pertama, ketiga dan kelima. Pada kelompok Kontrol hanya diberikan terapi standar CKR. Pada minggu kelima pasca terapi, pasien dengan TOHB maupun kontrol dinilai skor RPQ dan CT Scan kepala.

HASIL

Skor RPQ

Pada **Tabel 1**, menampilkan nilai *outcome* yang diteliti, yaitu skor RPQ pada setiap waktu pemeriksaan. Semua *outcome* diperiksa sebelum tindakan khusus terhadap pasien CKR dan pada minggu kelima setelah terapi. Selain hasil pemeriksaan tersebut, **Tabel 1**

juga menyajikan perbedaan nilai antara minggu kelima dan pengukuran sebelum terapi dimulai (*delta*).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari RPQ-3 dan RPQ-13 terjadi penurunan skor yang bermakna. Skor RPQ, baik ketiga *item* awal (RPQ-3) yang berhubungan dengan gejala awal cedera kepala maupun ketiga belas *item* berikutnya (RPQ-13) yang memuat gejala lanjut cedera kepala, tidak berbeda pada kedua kelompok penelitian sebelum pengobatan dilakukan. Namun diakhir minggu kelima pasca terapi pasien-pasien dengan TOHB memperlihatkan skor RPQ jauh lebih baik (rerata 3,1 vs. 6,5 pada RPQ-3, dan 14,2 vs. 29,6 pada RPQ-13; Nilai p untuk keduanya $p \leq 0,001$) yang digambarkan pada **Gambar 1** dan **Gambar 2**.

Tabel 1. Skor RPQ pada Pasien Penelitian Menurut Kelompok, dalam $\mu \pm SD$ dan n (%)

| Variabel | Total (n=20) | Kontrol (n=10) | TOHB (n=10) | p ^a |
|-------------|-----------------|-------------------|----------------|----------------|
| Skor RPQ | | | | |
| Pra-terapi | | | | |
| RPQ-3 | 10,9 ± 0,9 | 10,7 ± 0,9 | 11,1 ± 0,9 | 0,340 |
| RPQ-13 | 37,2 ± 3,1 | 36,8 ± 2,8 | 37,6 ± 3,4 | 0,574 |
| Minggu ke-5 | | | | |
| RPQ-3 | 4,8 ± 1,9 | 6,5 ± 1,0 | 3,1 ± 0,3 | <0,001 |
| RPQ-13 | 21,9 ± 8,1 | 29,6 ± 2,4 | 14,2 ± 1,2 | <0,001 |
| Delta | | | | |
| RPQ-3 | -6,1 ± 2,2 | -4,2 ± 1 | -8,0 ± 1,1 | <0,001 |
| RPQ-13 | -15,3 ± 9 | -7,2 ± 3,5 | -23,4 ± 3,7 | <0,001 |

Catatan: SD = standar deviasi. a: Uji t pada variabel numerik, *Fisher's Exact* pada variabel kategori; "Delta" adalah selisih hasil pra-terapi dan minggu kelima.

Akibatnya, delta skor antara pra-terapi dan minggu kelima pada kelompok TOHB tampak turun lebih jauh ataupun gejala pasca komosionya cenderung lebih baik dibandingkan dengan kontrol: -8,0 vs. -4,2 untuk RPQ-3 ($p \leq 0,001$), -23,4 vs. -7,2 untuk RPQ-13 ($p \leq 0,001$).

Efek TOHB pada Skor RPQ

Pada **Tabel 2** menyajikan hasil analisis regresi hubungan variabel-variabel *outcome* penelitian dengan pemberian TOHB. Nilai

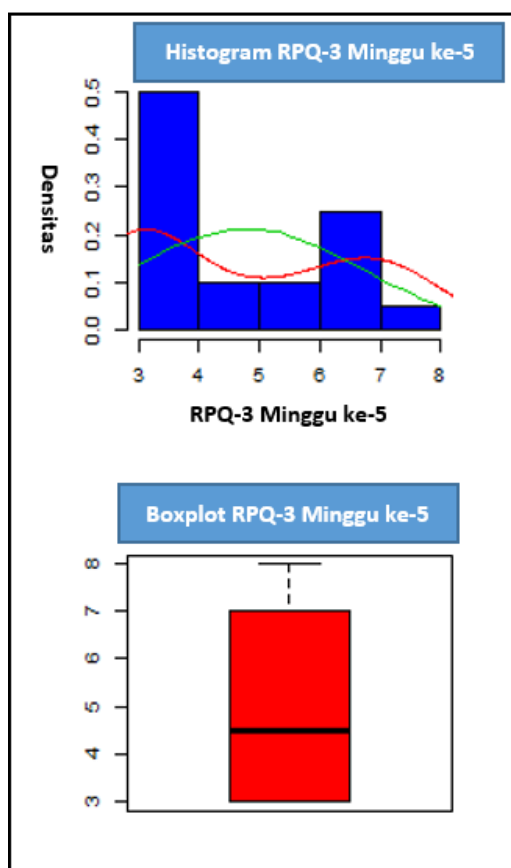
setiap individu untuk semua variabel *outcome* dihitung berdasarkan selisih hasil minggu kelima dengan sebelum terapi. Penggunaan "delta" nilai *outcome* mengatasi kebutuhan penyesuaian terhadap desain penelitian yang mengukur variabel-variabel tersebut secara berulang pada setiap subjek. Pada *outcome* RPQ-3 dan RPQ-13 nilai selisih minggu kelima dan pra-terapi merupakan satu-satunya pilihan untuk mengontrol dependensi hasil pengukuran karena pengukuran memang hanya dilakukan 2 kali.

Tabel 2. Model Regresi Hubungan TOHB dengan Skor RPQ

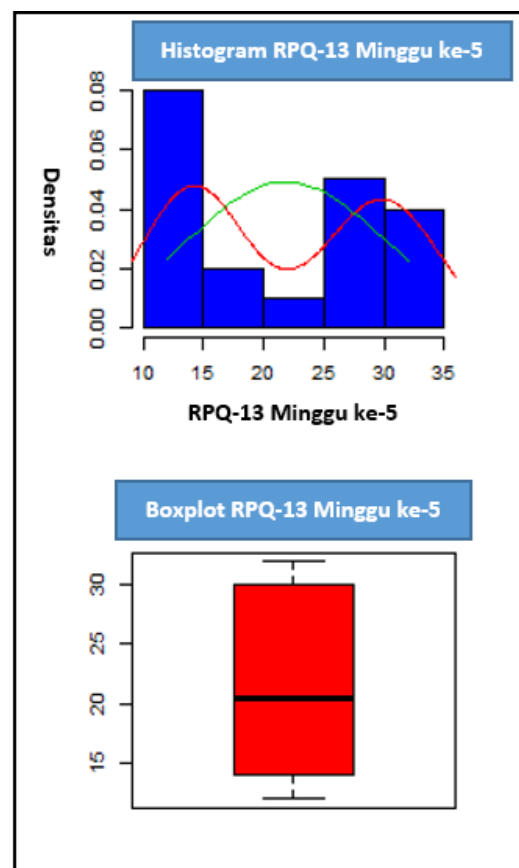
| Variabel | TOHB vs. kontrol | | p |
|----------|------------------|----------------|--------|
| | β | CI 95% | |
| RPQ-3 | -3,80 | -4,78; -2,82 | <0,001 |
| RPQ-13 | -16,20 | -19,62; -12,78 | <0,001 |

Catatan: CI = *confidence interval*. Masing-masing *outcome* adalah "delta" perubahan nilai antara pra-terapi dan minggu kelima.

Data Efektifitas TOHB pada kondisi ini juga terlihat pada perubahan skor RPQ, baik yang menyangkut gejala awal (RPQ-3) maupun lanjut (RPQ-13) pada CKR. Besar penurunan skor RPQ untuk kedua kelompok *item* juga cukup besar (-3,80 pada RPQ-3 dan -16,20 pada RPQ-13) dengan pemberian TOHB dibandingkan tanpa TOHB.



Gambar 1. RPQ-3 Minggu ke-5



Gambar 2. RPQ-13 Minggu ke-5

| |
|--|
| <u>RPO-3</u> |
| Sakit kepala |
| Perasaan pusing |
| Mual dan/ atau muntah |
| <u>RPO-13</u> |
| Sensitifitas kebisingan (mudah marah oleh suara keras) |
| Gangguan tidur |
| Kelelahan, lebih mudah lelah |
| Menjadi mudah tersinggung, mudah marah |
| Merasa tertekan atau menangis |
| Merasa frustrasi atau tidak sabar |
| Lupa, memori buruk |
| Konsentrasi buruk |
| Butuh waktu lebih lama untuk berpikir |
| Penglihatan kabur |
| Sensitifitas cahaya (mudah terganggu oleh cahaya terang) |
| Penglihatan ganda |
| Gelisah |

Gambar 3. Kumpulan gejala pada CKR

DISKUSI

Pengaruh TOHB terhadap Sindroma Pasca Komosio

TOHB terbukti menurunkan tekanan intrakranial¹⁷ dan tekanan cairan serebrospinal (CSS) pada pasien dengan kerusakan otak akut.^{18,19} memperbaiki aktifitas metabolik substansia grisea dalam *single-photon emission computerized tomography* scan pada cedera kepala tertutup²⁰ dan memperbaiki metabolisme glukosa setelah cedera otak.²¹ Pada cedera kepala berat, TOHB menurunkan angka kematian dan meningkatkan *outcome* fungsional. Pada cedera otak kronik, TOHB meningkatkan aliran darah otak, memperbaiki gangguan neuropsikologis, serta meningkatkan

perbaikan neuropsikologis dan elektrofisiologis. Sejumlah besar penelitian melaporkan bahwa TOHB multipel dapat memperbaiki defisit neurologis dan gangguan kognitif pada fase akut²² dan fase kronik lanjut, beberapa bulan hingga beberapa tahun setelah cedera kepala.^{23–28} Efek terapeutik dari TOHB jangka panjang dapat berkaitan dengan beragam perbaikan, termasuk aktivasi angiogenesis dan pencetusan neuroplastisitas, serta menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel punca saraf. Ketika TOHB (2 ATA selama 60 menit, 2 kali sehari selama 3 hari berturut-turut) diberikan dalam waktu 3 jam setelah cedera dalam model perkusi cairan cedera otak traumatik pada tikus, terdapat peningkatan yang signifikan pada sel endotel, neuron dan

sel glia baru pada 4 hari setelah cedera otak traumatik.²² Sepuluh pajanan TOHB (2.5 ATA selama 60 menit untuk 10 hari) dapat mengintensifikasi respon neuroplastik dengan meningkatkan *axonal sprouting* dan *remodeling sinaps*, yang berkontribusi terhadap pemulihan kinerja lokomotor pada tikus dengan cedera otak traumatik²⁴ rangkaian TOHB selama 40 hari (1.5 ATA selama 90 menit setiap pemberian) menyebabkan peningkatan densitas vaskuler pada hipokampus yang mengalami kontusio dan perbaikan fungsi kognitif.²⁵ Aktifasi beberapa jalur pensinyalan dan faktor transkripsi diduga memegang peranan penting dalam neurogenesis yang diinduksi oleh TOHB, seperti Wnt, *hypoxia-inducible factors* dan *cAMP response element-binding*.²⁹

Pada penelitian ini, *outcome* dievaluasi dengan RPQ. RPQ merupakan salah satu instrumen yang umum digunakan untuk menentukan keparahan dari kumpulan gejala yang menyertai cedera kepala ringan sampai sedang. Sistem penilaian telah dimodifikasi dari Eyres tahun 2005.³⁰ Skor *item* individual mencerminkan keberadaan dan tingkat keparahan gejala pasca-komosio. Sindroma pasca komosio, yang diukur dengan RPQ, dapat timbul karena berbagai alasan setelah cedera kepala (walaupun tidak harus diakibatkan secara langsung). Gejalanya tumpang tindih dengan kondisi yang lebih luas, seperti rasa sakit, kelelahan dan kondisi kesehatan mental seperti depresi. Kuisisioner dapat diulang untuk memantau perkembangan pasien dari waktu ke waktu. Mungkin ada perubahan dalam keparahan gejala, atau kisaran gejala. Tipikal pemulihan tercermin pada berkurangnya gejala dan keparahannya dalam 3 bulan.

Item tersebut dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok pertama (RPQ-3) terdiri dari 3 *item* pertama (sakit kepala, perasaan pusing, mual) dan kelompok kedua (RPQ-13) terdiri dari 13

item berikutnya (**Gambar 3**). Skor total untuk item RPQ-3 berpotensi dari 0-12 dan dikaitkan dengan kumpulan gejala awal dari gejala pasca-komosio. Jika ada skor yang lebih tinggi pada RPQ-3, penilaian ulang sebelumnya dan pemantauan lebih ketat direkomendasikan.

Skor RPQ-13 berpotensi dari 0-52, dimana skor yang lebih tinggi mencerminkan keparahan lebih besar dari gejala pasca-komosio. Item RPQ-13 dikaitkan dengan sekelompok gejala lanjutan, meskipun gejala RPQ-3 berupa sakit kepala, pusing, dan mual juga dapat terjadi. Kumpulan gejala lanjutan ini dikaitkan dengan dampak yang lebih besar pada partisipasi, fungsi psikososial dan gaya hidup. Gejala cenderung sembuh dalam 3 bulan. Dianjurkan untuk memulai kembali aktifitas rutin secara bertahap selama periode ini, sesuai dengan gejala. Jika gejala tidak sembuh dalam waktu 3 bulan, pertimbangan rujukan untuk penilaian spesialisik atau layanan perawatan direkomendasikan.³⁰

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari RPQ-3 dan RPQ-13 terjadi penurunan skor yang bermakna. Skor RPQ, baik ketiga *item* awal (RPQ-3) yang berhubungan dengan gejala awal cedera kepala maupun ketiga belas *item* berikutnya (RPQ-13) yang memuat gejala lanjut cedera kepala, tidak berbeda pada kedua kelompok penelitian sebelum pengobatan dilakukan. Namun diakhir minggu kelima pasca terapi pasien-pasien dengan TOHB memperlihatkan skor RPQ jauh lebih baik (rerata 3,1 vs. 6,5 pada RPQ-3, dan 14,2 vs. 29,6 pada RPQ-13; Nilai p untuk keduanya $p \leq 0,001$). Akibatnya, delta skor antara pra-terapi dan minggu kelima pada kelompok TOHB tampak turun lebih jauh ataupun gejala pasca komosionya cenderung lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol: -8,0 vs. -4,2 untuk RPQ-3 ($p \leq 0,001$), -23,4 vs. -7,2 untuk RPQ-13 ($p \leq 0,001$).

Efektifitas TOHB pada kondisi ini juga terlihat pada perubahan skor RPQ, baik yang

menyangkut gejala awal (RPQ-3) maupun lanjut (RPQ-13) pada pasien CKR. Besar penurunan skor RPQ untuk kedua kelompok *item* juga cukup besar (-3,80 pada RPQ-3 dan -16,20 pada RPQ-13) dengan pemberian TOHB dibandingkan tanpa TOHB. Tindakan TOHB terhadap penderita CKR menghasilkan keluaran skor RPQ yang menurun atau membaik.

Berdasarkan hasil penelitian ini TOHB menunjukkan efek positif dengan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan sindroma pasca komosio, meningkatkan aliran darah otak, memperbaiki gangguan neuropsikologis, serta meningkatkan perbaikan neuropsikologis dan elektrofisiologis. TOHB multipel dapat memperbaiki defisit neurologis dan gangguan kognitif. Hal ini menunjukkan keberhasilan penggunaan TOHB secara intensif sebagai modalitas terapi pada berbagai pasien dengan cedera kepala.

SIMPULAN

Penelitian ini telah membuktikan pengaruh TOHB mempercepat proses penyembuhan kumpulan gejala pasien CKR (sindroma pasca komosio).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada keluarga dan para pembimbing penelitian.

PERNYATAAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gorji MA, Hoseini SH, Gholipur A, dkk. A comparison of the diagnostic power of the Full Outline of Unresponsiveness scale and the Glasgow coma scale in the discharge outcome prediction of patients with traumatic brain injury admitted to the intensive care unit. *Saudi J Anaesth.* 2014;8:193-7.
2. Prasetyo E, Islam AA, Hatta M, dkk. The Profile of MMP-9, MMP-9 mRNA Expression, -1562 C/T Polymorphism and Outcome in High-risk Traumatic Brain Injury: The Effect of Therapeutic Mild Hypothermia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57:612-9.
3. Sepahvand E, Jalali R, Mirzaei M, dkk. Glasgow coma scale versus full outline of unresponsiveness scale for prediction of outcomes in patients with traumatic brain injury in intensive care unit. *Turk Neurosurg.* 2016;26:720-4.
4. Satyanegara, Arifin MZ, Hasan RY, dkk. *Ilmu Bedah Saraf Satyanegara.* Edisi ke-5. Jakarta: PT Gramedia; 2014.
5. Hatibie MJ, Islam AA, Hatta M, dkk. Hyperbaric Oxygen Therapy for Second-Degree Burn Healing: An Experimental Study in Rabbits. *Adv Skin Wound Care.* 2019;32:1-4.
6. Buck DW, Galiano RD. Wound care. Dalam: Thorne CH, Chung KC, Gosain AK, dkk, editor. *Grabb & Smith's Plastic Surgery.* Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. h. 20-8.
7. Wibowo A. Oksigen Hiperbarik: Terapi Percepatan Penyembuhan Luka. *JuKe Unila.* 2015;5:124-8.
8. Sánchez EC. Mechanisms of Action of Hyperbaric Oxygenation in Stroke: A Review. *Crit Care Nurs Q.* 2013;36:290-8.
9. Braswell C, Crowe DT. Hyperbaric oxygen therapy. *Compend Contin Educ Vet.* 2012;34:E1-5; quiz E6.
10. Wolf G, Cifu D, Baugh L, dkk. The Effect of Hyperbaric Oxygen on Symptoms after Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2012;29:2606-12.
11. Cifu DX, Hart BB, West SL, dkk. The Effect of Hyperbaric Oxygen on Persistent Post-concussion Symptoms. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29:11-20.
12. Miller RS, Weaver LK, Bahraini N, dkk. Effects of Hyperbaric Oxygen on

- Symptoms and Quality of Life Among Service Members With Persistent Post-concussion Symptoms. *JAMA Intern Med.* 2015;175:43-52.
13. Gronwall D, Wrightson P, Waddell P. *The Facts. A Guide for Parents and Care-givers.* Oxford: Oxford University Press; 1990.
 14. Hampton BR, Hulgus YF. The Efficacy of Paradoxical Strategies: A quantitative review of the research. *Psychotherapy in Private Practice.* 1993;12:53-71.
 15. Stoler DR, Hill BA. *Coping with mild traumatic brain injury.* New York: Avery; 1997.
 16. Son BC, Park CK, Choi BG, dkk. Metabolic changes in pericontusional oedematous areas in mild head injury evaluated by 1H MRS. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:13-6.
 17. Sorby-Adams A, Marcoionni AM, Dempsey ER, dkk. The Role of Neurogenic Inflammation in Blood-Brain Barrier Disruption and Development of Cerebral Oedema Following Acute Central Nervous System (CNS) Injury. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1788.
 18. Hayakawa T, Kanai N, Kuroda R, dkk. Response of cerebrospinal fluid pressure to hyperbaric oxygenation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971;34:580-6.
 19. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric Oxygenation for the Treatment of Acute Cerebral Edema. *Neurosurgery.* 1982;10:29-38.
 20. Neubauer RA, Gottlieb SF, Pevsner NH. Hyperbaric Oxygen for Treatment of Closed Head Injury. *South Med J.* 1994;87:933-6.
 21. Holbach KH, Caroli A, Wassmann H. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions at normo- and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol.* 1977;217:17-30.
 22. Lin KC, Niu KC, Tsai KJ, dkk. Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:650-9.
 23. Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, dkk. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats. *J Neurosurg.* 2004;101:499-504.
 24. Brkic P, Stojiljkovic M, Jovanovic T, dkk. Hyperbaric oxygenation improves locomotor ability by enhancing neuroplastic responses after cortical ablation in rats. *Brain Inj.* 2012;26:1273-84.
 25. Harch PG, Kriedt C, Van Meter KW, dkk. Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury. *Brain Res.* 2007;1174:120-9.
 26. Ren H, Wang W, Ge Z, dkk. Clinical, brain electric earth map, endothelin and transcranial ultrasonic Doppler findings after hyperbaric oxygen treatment for severe brain injury. *Chin Med J (Engl).* 2001;114:387-90.
 27. Harch PG, Andrews SR, Fogarty EF, dkk. A Phase I Study of Low-Pressure Hyperbaric Oxygen Therapy for Blast-Induced Post-Concussion Syndrome and Post-Traumatic Stress Disorder. *J Neurotrauma.* 2012;29:168-85.
 28. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, dkk. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Improve Post Concussion Syndrome Years after Mild Traumatic Brain Injury - Randomized Prospective Trial. *PLoS One.* 2013;8:e79995.
 29. Mu J, Krafft PR, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: where do we stand? *Med Gas Res.* 2011;1:14.
 30. Eyres S, Carey A, Gilworth G, dkk. Construct validity and reliability of the Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire. *Clin Rehabil.* 2005;19:878-87.