

Peran Neurorestorasi pada Pasien Post Stroke

Rizqi Al Kasiron¹, Hidzul Mahidza Falah¹, Rizkia Wiyani Putri¹, Siska Julia Cindy W¹, Ayu Susilawati¹, Herpan Syafii H¹, Catur Ari Setianto²

¹ Departemen Neurologi, FKIK Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

² Departemen Neurologi, FK Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i3.3960>

Article Info

Received : 11 Februari 2024

Revised : 18 Maret 2024

Accepted : 13 September 2024

Abstract:

Stroke is the third leading cause of disability and death in the world after heart disease and malignancy. The prevalence of stroke in Indonesia (Riskesdas 2018) increased by 56% in 5 years (7 cases/1000 population in 2013 to 10.9 cases/1000 population in 2018). With increasing life expectancy and stroke risk factors, the estimated number of stroke sufferers will reach more than 1 million people in 2050. The purpose of writing this article is to provide an overview of various types of current therapies that can be used to improve clinical outcomes of post-stroke patients, both in terms of motor, sensory, language and cognitive components. Literature review compiled based on a summary of relevant articles from various databases using the keywords neurorestoration and neurorehabilitation post stroke, non invasive brain stimulation. Neurorestoration is a process to restore, improve, or maintain the integrity of neurological function with neurorestorative strategies, including physical (electronic or magnetic), chemical (drugs or chemical agents), biological (cell therapy, molecules, biotechnology, and tissue engineering), surgical, or other types of interventions, which can restore nerve structure and/or function simultaneously. Neurorestorative mechanisms in the Central Nervous System (CNS) include neuroprotection, neuromodulation, neuroplasticity (neurosynapses, neural circuits, or tissue reconstruction), immunomodulation, axonal regeneration, remyelination, neuroregeneration (neurogenesis) and angiogenesis. Various methods of neurorestoration therapy and post-stroke neurorehabilitation can be used to increase neuroplasticity such as non-invasive brain stimulation repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Stem cell therapy, deep brain stimulation, Virtual Reality (VR), music therapy, conventional therapies such as physical therapy, speech therapy. Combination therapy of neurorestoration accompanied by conventional therapy has been shown to provide more significant improvement in the outcome of residual stroke symptoms in the motor, sensory, language and cognitive components.

Keywords: stroke, neurorestoration, neurorehabilitation, non invasive brain stimulation

Citation: Kalsiron, R., Falah, H.M, Putri, R.W., Cindy, S.J.W., Susilawati, A., Herpan Syafii, H., Catur, A.(2023). Peran Neurorestorasi pada Pasien Post Stroke. *Lombok Medical Journal*, 3(3), 99-104. <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i3.3960>

Pendahuluan

Stroke di negara maju seperti Amerika Serikat merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian

ketiga setelah penyakit jantung dan keganasan (Feigin dkk, 2022). Di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2018, prevalensi stroke meningkat sebanyak

56% dalam kurun waktu 5 tahun (7 kasus per 1000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 10,9 kasus per 1000 penduduk pada tahun 2018). Dengan meningkatnya harapan hidup penduduk Indonesia dan tingginya prevalensi faktor-faktor risiko stroke, jumlah penderita stroke diperkirakan akan mencapai lebih dari 1 juta orang pada tahun 2050 (Dirjen Yankes, 2024). Penderita stroke yang bertahan hidup namun memiliki kecacatan tidak hanya akan menjadi beban ekonomi bagi keluarga, tetapi juga akan menjadi beban bagi sistem asuransi kesehatan. Hal ini berkaitan dengan dengan tingginya biaya pengobatan dan rehabilitasi pascastroke. Upaya pengembangan terapi efektif untuk mencegah kecacatan akibat stroke masih terus berlanjut. Namun demikian, modalitas terapi yang ada untuk tujuan tersebut hingga saat ini masih belum ada yang optimal optimal dan penyakit stroke sendiri masih tetap menjadi penyebab utama kecacatan dan masalah kesehatan global. Dengan demikian, pendekatan terapi baru untuk mencegah kecacatan akibat stroke masih tetap perlu untuk terus dikembangkan (Feigin dkk, 2022).

Berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa proses neuroregenerasi dan neuroplastisitas neuron manusia akan terus berlanjut sepanjang hayat. Proses neuroregenerasi tersebut, meliputi proses pembentukan neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan antar neuron baru (sinaptogenesis), terutama akan diaktifkan oleh adanya cedera neuronal di otak, seperti yang diakibatkan oleh stroke. Proses kembalinya fungsi otak yang difasilitasi oleh proses neuroregenerasi pasca cedera neuronal ini disebut juga dengan proses neurorestorasi. Potensi untuk terjadinya neurorestorasi pasca cedera neuronal tersebut memberikan harapan baru bagi pengembangan terapi stroke di masa depan. Beberapa agen farmakologis dan modalitas terapi fisik yang ada saat ini cukup menjanjikan untuk dapat menunjang proses neurorestorasi di sistem saraf pusat (Azad dkk, 2016)

Penulisan artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran berbagai modalitas terapi yang memberikan hasil optimal pada perbaikan gejala sisa pasien pasca stroke seperti keterbatasan motorik, gangguan sensorik, gangguan berbahasa dan gangguan fungsi kognitif.

Neurorestorasi

Neurorestorasi dapat didefinisikan sebagai proses pemulihan, peningkatan, dan suatu upaya untuk mempertahankan integritas fungsional populasi neuron di otak dengan menggunakan strategi neurorestoratif, meliputi strategi atau modalitas fisik (elektronik atau magnetik), kimiawi (obat atau agen kimia), biologis (terapi sel, molekul, bioteknologi, dan rekayasa

jaringan), dan pembedahan. Mekanisme neurorestoratif secara umum mencakup serangkaian mekanisme neuroprotektif, neuromodulasi, neuroplastisitas (neurosinapsis, pembentukan sirkuit neuronal, atau rekonstruksi jaringan), imunomodulasi, regenerasi aksonal, remielinasi, neuroregenerasi (neurogenesis) dan angiogenesis (Huang dan Chen, 2015; Gunduz dkk, 2023). Neurorestorasi saat ini dipandang sebagai suatu strategi terapi efektif untuk berbagai kondisi neurologis, terutama pada kondisi stroke. Tatalaksana neurorestorasi pada pasien stroke ditujukan untuk menstimuli terjadinya proses revaskularisasi jaringan otak sesegera mungkin, dan meminimalkan terjadinya kerusakan primer dan sekunder terkait stroke, menunjang perbaikan fungsi dan/atau struktur seoptimal mungkin, sedemikian rupa sehingga luaran klinis berupa optimalnya perbaikan kualitas hidup pasien dapat tercapai. Tatalaksana neurorestoratif pada pasien stroke diberikan secara bertahap, dengan mempertimbangkan kondisi individual pasien, dan dengan jenis tatalaksana yang berbasis bukti (Gunduz dkk, 2023).

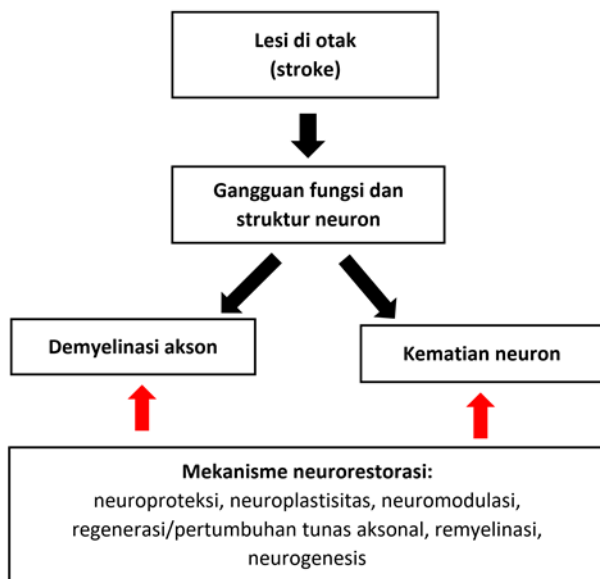
Mekanisme Neurorestorasi

Proses neurorestoratif dapat dilakukan dengan cara menunjang proses-proses neuroprotektif, neuromodulasi, neuroplastisitas, neuroimunomodulasi, regenerasi aksonal, remielinasi, neuroregenerasi (neurogenesis) dan angiogenesis pada melalui tiga tahap, yaitu tatalaksana neurorestorasi yang dilakukan pada tahap awal, menengah, dan akhir (Huang dan Chen, 2015; Gunduz dkk, 2023). Pada tahap awal, kerusakan minimal pada neuronal yang sedang berlangsung dapat dicegah secara optimal melalui proses neuroprotektan, neuroplastisitas, neuromodulasi, dan imunomodulasi. Pada tahap kerusakan menengah, kerusakan neuronal dan integritas struktur neuron akibat lesi di otak sebelumnya dapat diintervensi sebagian atau sepenuhnya dengan regenerasi aksonal, sprouting, remielinasi, neurogenesis, dan neuroplastisitas. Sedangkan pada tahap akhir, kerusakan neuronal dan integritas struktur neuron yang cukup berat akibat lesi di otak sebelumnya hanya dapat dipulihkan secara parsial melalui regenerasi neuron endogen atau neurogenesis, neuroplastisitas, dan penggantian neuron.

Mengingat otak memiliki konektivitas antar neuronal yang berjenjang, mulai dari konektivitas yang sederhana hingga yang sangat kompleks, maka intervensi neurorestoratif perlu dilakukan secara bottom up. Dengan cara ini, proses neuroplastisitas ditunjang mulai dari tingkat seluler melalui mikrosirkuit, kemudian ditingkatkan ke level sirkuit yang semakin lama semakin kompleks dengan skala yang besar. Aktivitas neurorestoratif pada tingkat yang

lebih sederhana akan menunjang aktivitas neurorestoratif pada tingkat yang lebih kompleks. Populasi neuron yang masih hidup dan berfungsi optimal diharapkan akan membentuk suatu adaptasi sirkuit untuk mengompensasi kerusakan neuronal yang ditimbulkan oleh stroke sehingga kapasitas fungsional neuron tidak mengalami perburukan dan bahkan seringkali mengalami perbaikan. Kegagalan perbaikan neuronal pada level yang sederhana akan diikuti dengan kegagalan perbaikan neuronal yang lebih tinggi dan terbentuknya sirkuit neuronal maladaptif yang berakibat pada terjadinya disabilitas (Leone dkk, 2011).

Pemulihan neuron pasca stroke tanpa adanya intervensi neurorestoratif mungkin tidak cukup kuat. Oleh karena itu, intervensi neurorestorative yang tepat sangat dibutuhkan untuk mencapai pemulihan fungsional yang optimal. Secara fisiologis, saat terjadi proses neurodegenerasi, fungsi neuron akan dipertahankan melalui mekanisme *self-restoring* berupa neuroproteksi, neuroplastisitas, neuromodulasi, dan imunomodulasi. Sedangkan pada proses patologis, ketika neuron tidak dapat mempertahankan integritas fisiologis fungsional dan strukturalnya sebagai respons terhadap kondisi patologis, proses pemulihan neuron tersebut menjadi tidak efektif dan bahkan dapat mengalami kegagalan (Huang dan Chen, 2015).



Gambar 1. Mekanisme restorasi pada kondisi stroke. Akibat stroke, terjadi kerusakan dan kematian populasi neuron. Mekanisme restorasi yang mungkin terjadi adalah proses regenerasi, remyelinasi, dan neurogenesis (Diadopsi dari Huang dan Chen, 2015).

Satu strategi tatalaksana neurorestoratif dapat memulihkan fungsi neuronal melalui beberapa mekanisme neurorestorasi. Begitupun sebaliknya, berbagai strategi intervensi neurorestoratif yang

berbeda dapat memiliki mekanisme neurorestorasi yang sama. Dengan demikian, upaya perbaikan neuronal dengan menggunakan kombinasi berbagai strategi neurorestoratif dalam penerapannya secara klinis perlu dipertimbangkan. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa pemulihan fungsional neuronal sebagian besar berasal dari mekanisme neuromodulasi, neuroproteksi, imunomodulasi, neuroplastisitas, dan remielinasi aksonal (Huang dan Chen, 2015).

Neuromodulasi

Neuromodulasi adalah teknik terapi yang menggabungkan serangkaian prosedur non-invasif, invasif minimal, dan terapi bedah elektrik. Terapi ini termasuk stimulasi subkorteks dan korteks motorik, stimulasi saraf tepi, dan terapi *non-invasif repetitive transmagnetic stimulation* (rTMS), *transcranial direct stimulation* (tDCS), dan *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS). Mekanisme kerja neuromodulasi melibatkan proses neuroplastisitas sinaptik dan modifikasi fungsional (misalnya, saluran ion) sehingga dapat mengubah rangsangan saraf. Perubahan rangsangan saraf pada tingkat sel, dapat menimbulkan perubahan listrik neuron individu, sedangkan pada sinyal neurohumoral rangsangan dapat membangkitkan aktivitas neurotransmitter. Pada tingkat jaringan, rangsangan dapat mengubah sirkuit neuron dan rangsangan dapat juga menyebabkan perubahan rasa nyeri dan fungsional. Efek neuromodulasi, dapat berkurang seiring dengan waktu (Guo dkk, 2020).

Neurostimulasi

Pendekatan terapi *transcranial magnetic stimulation* (TMS), *transcranial direct current stimulation* (tDCS), dan stimulasi optogenetik, tiga jenis utama neurostimulasi yang saat ini digunakan dalam ilmu saraf klinis dan fundamental saat ini (Guo dkk, 2020).

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

Pada manusia TMS telah banyak digunakan pada korteks motorik primer untuk menimbulkan stimulasi aktivitas traktus kortikospinal dan kontraksi otot. Teknik neurostimulasi non-invasif telah diterapkan menggunakan protokol yang berbeda-beda, dengan tujuan menstimulasi kortikomotor menuju pemulihan stroke. Pada stroke terjadi ketidakseimbangan dalam inhibisi interhemispherik, akibat menurunnya aktivasi inhibisi *transcallosal* kontralateral pada hemisfer lesi ke hemisfer kontralesi. Sedangkan peningkatan stimulasi pada hemisfer kontralesi menimbulkan inhibisi hemisfer lesi. Protokol rTMS dan TBS (*Theta Burst Stimulation*) digunakan untuk memulihkan keseimbangan inhibisi interhemisfer. *Continuous Theta Burst Stimulation* (cTBS)

atau rTMS frekuensi rendah memiliki efek inhibisi sehingga dapat digunakan untuk mengurangi stimulasi berlebih pada hemisfer kontralesi, dan *Intermittent Theta Burst Stimulation* (iTBS) atau rTMS frekuensi tinggi memiliki efek eksitasi sehingga dapat meningkatkan rangsangan kortek sisi lesi. Perbedaan efek ini dapat bermanfaat bagi penderita stroke yang cenderung menggunakan anggota tubuh yang sehat. Penggunaan kompensasi yang berlebihan ini menyebabkan reorganisasi rangsangan pada hemisfer kontralesi dan meningkatnya inhibisi lebih lanjut pada hemisfer lesi, sehingga menimbulkan plastisitas maladaptif. Pilihan intervensi stimulasi bertujuan untuk mengurangi ketidakseimbangan interhemisfer ini dapat membatasi plastisitas maladaptif dan mengembalikan fungsi normal hemisfer lesi pada pasien stroke (Guo dkk, 2020).

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

Transcranial direct stimulation (tDCS) menggunakan arus listrik lemah (intensitas 0,5-4 mA) untuk memodulasi rangsangan kortikal tergantung gejala strokenya bisa di area motorik, sensorik dll. Stimulasi dilakukan pada kulit kepala menggunakan dua elektroda anoda dan katoda, ditempatkan di area kepala pada jaringan otak yang ingin distimulasi. tDCS bersifat non-invasif dan relatif mudah diberikan, dengan potensi efek samping ringan. Pada stroke terjadi ketidakseimbangan dalam inhibisi interhemisfer, yang mengakibatkan plastisitas maladaptif. Protokol tDCS dalam mengembalikan keseimbangan interhemisfer berupa meningkatkan stimuli di area lesi dengan menempatkan anoda dan katoda di area kontralesi di area seperti daerah supraorbital. Protocol kedua menurunkan eksitabilitas korteks kontralesi dengan menempatkan katoda di atasnya dan anoda pada area supraorbital kontralateral. Ketiga anoda dan katoda diletakan pada area lesi dan kontralesi. Meskipun demikian, seperti halnya rTMS dan TBS, mekanisme tDCS belum sepenuhnya dipahami dan literatur masih kurang konsisten mengenai parameter stimulasi yang digunakan (Guo dkk, 2020).

Stimulasi Listrik Invasif (*Deep Brain stimulation/DBS*)

Implantasi elektroda secara bedah pada teknik neurostimulasi invasif juga telah diteliti. Posisi elektroda yang lebih dekat dengan neuron target memberikan resolusi spasial dan efisiensi stimulasi yang lebih baik. Teknik ini dapat mengaktifkan dan menginduksi plastisitas pada subpopulasi saraf yang lebih ditargetkan sehingga pemulihan fungsional saraf menjadi lebih efektif. Misalnya, stimulasi epidural pada korteks perilesional, yang dipadukan dengan pelatihan rehabilitasi, dapat mendorong pemulihan motorik setelah stroke (Guo dkk, 2020)

Stimulasi Optogenetik Perifer

Stimulasi optogenetik memungkinkan pola perekrutan unit motorik yang lebih teratur yang lebih mirip kontraksi fisiologis dibandingkan stimulasi listrik. Hasil penelitian perbandingan efek stimulasi optip fungsional (FOS) *loop* tertutup dan stimulasi listrik fungsional (FES) menunjukkan bahwa FOS lebih akurat dan memberikan waktu naik posisi sendi pergelangan kaki yang lebih cepat dibandingkan FES. Selain itu, FES menyebabkan lebih banyak kelelahan selama pergerakan berkala, yang menunjukkan bahwa metode optogenetik mungkin lebih cocok untuk penggunaan yang lebih lama dan/atau lebih berulang.

Neuroproteksi

Neuroproteksi merupakan mekanisme dan strategi untuk melindungi saraf dari cedera dan degenerasi pada sistem saraf termasuk semua gangguan saraf akut dan penyakit neurodegeneratif kronis. Salah satu mekanisme neurorestoratif, proteksi saraf bekerja dengan membatasi eksitotoksisitas dan stres oksidatif, mengatasi perubahan inflamasi, akumulasi zat besi, agregasi protein, dan disfungsi mitokondria (Leone dkk, 2011)

Tujuan dari neuroproteksi adalah untuk membatasi disfungsi/kematian neuron ketika terjadi kerusakan atau degenerasi, dan untuk mempertahankan integritas fungsi saraf secara maksimal. Salah satu strategi terapi neuroproteksi berupa penangkapan agen radikal bebas anti-eksitotoksik dan penghambat apoptosis, agen antiinflamasi, faktor neotropik, modulator kanal ion, terapi gen, dan terapi sel (Rahman dkk, 2019; Guo dkk, 2020)

Neuroplastisitas

Neuroplastisitas mencakup plastisitas sinaptik dan plastisitas nonsinaptik, yang mengubah jalur saraf dan sinapsis sebagai respons terhadap perubahan perilaku dan aktivitas lingkungan/saraf, serta perubahan yang diakibatkan oleh cedera tubuh. Neuroplastisitas terus berlanjut tetapi menurun seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini terjadi pada tingkat sel atau dalam skala yang lebih besar pada tingkat kortikal sebagai respons terhadap cedera dan dalam perkembangan yang sehat seperti pembelajaran, memori, dan pemulihan kerusakan saraf (Huang dan Chen, 2015).

Struktur otak relatif tidak berubah setelah periode kritis selama masa kanak-kanak. Namun, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa banyak aspek otak yang tetap plastis bahkan di masa dewasa, dan mempertahankan kemampuan untuk berubah sepanjang masa. Neuroplastisitas dapat diklasifikasikan

menjadi dua jenis yaitu proses fisiologis yang merupakan respons wajib terhadap perkembangan saraf, pembelajaran, memori, input sensorik, tindakan motorik, pemikiran, asosiasi kognisi, kesadaran, dan aktivitas saraf lainnya dan proses patogenetik wajib yang terjadi sebagai respons terhadap kerusakan saraf atau gangguan degeneratif (Huang dan Chen, 2015).

Neurogenesis/Neuroregenerasi

Neurogenesis adalah regenerasi neuron dari sel punca saraf dan sel progenitor. Bukti pertama neurogenesis mamalia dewasa di korteks serebral ditunjukkan oleh Altman pada tahun 1962 yang kemudian menemukan bahwa neurogenesis dewasa terjadi di girus dentatus hipokampus (Zadori dkk, 2012). Banyak faktor yang dapat mempengaruhi laju neurogenesis di hipokampus seperti iskemia serebral, kejang epilepsi, dan meningitis bakteri dapat menginduksi neurogenesis sedangkan stres kronis dan penuaan dapat menyebabkan penurunan proliferasi neuron. Olahraga dan lingkungan yang baik dapat membantu kelangsungan hidup neuron dan mendorong sel-sel baru lahir untuk berintegrasi ke dalam hipokampus (Huang dan Chen, 2015; Gunduz dkk, 2023; Zadori dkk, 2012; Leone dkk, 2011)

Neuroregenerasi juga mencakup pembentukan neuron baru, glia, akson, mielin, dan sinapsis, sehingga mirip dengan konsep neurogenesis, tetapi lebih luas. Secara umum, neuroregenerasi dianggap sebagai regenerasi aksonal. Neuroregenerasi terjadi pada pada sistem saraf tepi, tetapi pada cedera SSP tidak diikuti oleh regenerasi yang luas atau kuat, karena dibatasi oleh efek inhibisi glia dan lingkungan ekstraseluler (Kempermann dkk, 2015; Nagappan dkk, 2020)

Kesimpulan

Neurorestorasi merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan pemulihan fungsional pasien stroke. Berbagai kombinasi pilihan terapi intervensi neurorestorasi dapat dipertimbangkan dilakukan pada pasien post stroke seperti terapi non invasif, rTMS, tDCS, terapi konvensional seperti terapi okupasi, terapi wicara, terapi rehabilitasi kognitif, terapi *stem cell*, dan terapi farmakologis.

Referensi

- Azad, T.D., Veeravagu, A., Steinberg, G.K. (2016). Neurorestoration after stroke. *Neurosurg Focus*. 40(5):E2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916840/>
- Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan [Internet]. [cited 2024 Jan 14]. Available from: <https://yankes.kemkes.go.id/read/1443/world-stroke-day-2023-greater-than-stroke-kenali-dan-kendalikan-stroke>
- Feigin V.L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R.L., Hacke, W., dkk. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet. *Int J Stroke*; 17(1):18–29.
- Guo, X., Xue, Q., Zhao, J., dkk. (2020). Clinical diagnostic and therapeutic guidelines of stroke neurorestoration (2020 China version). *J Neurorestoratol*. 2020;8(4):241-251.
- Gunduz, M. E., Bucak, B., & Keser, Z. (2023). Advances in Stroke Neurorehabilitation. *Journal of clinical medicine*, 12(21), 6734. <https://doi.org/10.3390/jcm12216734>
- Huang, H., Chen, L. (2015). Neurorestorative process, law, and mechanisms. *Journal of Neurorestoratology*. 2015;3:23-30 <https://doi.org/10.2147/JN.S74139>
- Kempermann, G., Song, H., & Gage, F. H. (2015). Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(9), a018812. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018812>
- Leone, A.P., Freitas, C., Oberman, L., Horvath, J.C., Halko, M., Eldaief, M., dkk. (2011). Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr*. 2011;24:302–315.
- Nagappan, P.G., Chen, H. & Wang, D.Y. (2020). Neuroregeneration and plasticity: a review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury. *Military Med Res* 7, 30 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00259-3>
- O'Donoghue, M., Leahy, S., Boland, P., Galvin, R., McManus, J., Hayes, S. (2022). Rehabilitation of Cognitive Deficits Poststroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2022;53(5):1700–10.
- Onose, G., Angheliescu, A., Blendea, C.D, Ciobanu, V., Daia, C., Firan, F.C, dkk. (2021). Non-invasive, non-pharmacological/bio-technological interventions

towards neurorestoration upshot after ischemic stroke, in adults—systematic, synthetic, literature review. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2021, 26(11), 1204–1239. <https://doi.org/10.52586/5020>

Rehman, M. U., Wali, A.F., Ahmad, A., Shakeel, S. (2019). Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update. *Current neuropharmacology*, 17(3), 247–267. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180911124605>

Zádori, D., Klivényi, P., Szalárdy, L., Fülöp, F., Toldi, J., Vécsei, L. (2012). Mitochondrial disturbances, excitotoxicity, neuroinflammation and kynurenes: novel therapeutic strategies for neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci.* 2012;322:187–191.

Zhu, T., Wang, L., Wang, L., Wan, Q. (2022). Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112719.