

Neurorestoration After Traumatic Brain Injury: Innovative Therapies for Restoring Function and Quality of Life

Ni Nyoman Ayu Susilawati¹, Siti Noururrifqiyati Juna Putri², Oktavianus Prayitno^{2*},
Melisa Parida Djayanty Panjaitan²

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Residen Pendidikan Spesialis Neurologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : June 26th, 2025

Revised : June 09th, 2025

Accepted : July 14th, 2025

*Corresponding Author:

Oktavianus Prayitno, Fakultas
Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan Universitas
Mataram, Kota Mataram,
Indonesia

Email:

oktavianusprayitno@gmail.com

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) is a major cause of death and disability globally, with 50 million cases annually and increasing emergency department visits. Despite advances in management, such as decompressive craniotomy and hypothermia, severe TBI still leads to poor outcomes in about 50% of patients, emphasizing the limited effectiveness of conventional therapies. This has led to the development of neurorestorative approaches to enhance brain function and recovery after injury. Literature was sourced from Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed, with studies from 2015–2025, in English or Indonesian, and involving human or animal subjects. Neurorestorative strategies include cellular therapies (e.g., mesenchymal stem cells), neurostimulation (invasive and non-invasive methods), pharmacological interventions (e.g., erythropoietin and statins), and supportive therapies (e.g., hyperbaric oxygen). Cellular therapy shows promise in promoting neurogenesis and recovery, though large-scale trials are needed. Neurostimulation has been shown to improve consciousness and neurological function in patients with chronic consciousness disorders, while pharmacological and supportive treatments present mixed results and require more research. Neurorestorative therapies offer hope for TBI recovery, but study limitations, including design and sample size, prevent generalization. Further research and large-scale randomized clinical trials are necessary to ensure safety, effectiveness, and optimal integration of neurorestorative modalities.

Keywords: Neurorestoration, neurogenesis, traumatic brain injury.

Pendahuluan

Cedera otak traumatis (TBI) merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Berdasarkan penelitian global pada tahun 2019, diperkirakan terdapat sekitar 50 juta kasus TBI, dengan angka kejadian yang terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir (Jiang et al., 2019). Data dari Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) menunjukkan bahwa jumlah kunjungan ke unit gawat darurat akibat TBI di Amerika Serikat pada tahun 2019 diperkirakan mencapai

2,53 juta, mencerminkan peningkatan sekitar 50% dibandingkan tahun 2006 (National Center for Injury, 2013). Cedera otak traumatis memiliki angka kematian yang disesuaikan dengan usia sekitar 10 hingga 15 per 100.000 orang di berbagai wilayah, seperti Tiongkok (Cheng et al., 2017), Amerika, dan Eropa (Majdan et al., 2016). Meskipun kemajuan dalam pengobatan TBI terus berkembang, prognosis untuk pasien dengan cedera otak traumatis berat (sTBI) tetap buruk, dengan insiden hasil merugikan yang tetap sekitar 50% (Rosenfeld et al., 2012; Stein et al., 2010; Hutchinson et al., 2016).

TBI adalah cedera yang terjadi akibat benturan fisik pada kepala yang menyebabkan kerusakan pada otak. Cedera ini dapat berkisar dari ringan hingga berat, dengan cedera berat sering kali berhubungan dengan gangguan neurologis yang serius dan jangka panjang. Metode pengobatan TBI telah berkembang pesat, dengan beberapa pendekatan yang telah diuji, termasuk prosedur pembedahan, perawatan hipotermia, dan penggunaan senyawa neuroprotektif. Meskipun pendekatan-pendekatan ini memberikan hasil yang bervariasi, perawatan untuk TBI tetap menjadi tantangan klinis yang signifikan, terutama dalam kasus sTBI. Para peneliti dan praktisi medis telah berfokus pada berbagai terapi, baik tradisional maupun yang lebih baru, dengan tujuan untuk mengurangi dampak jangka panjang dari cedera otak dan meningkatkan pemulihan fungsional.

Meskipun kemajuan dalam pengobatan TBI telah dicapai, sebagian besar hasil eksplorasi terapeutik sebelumnya tidak menunjukkan kemajuan yang signifikan. Hasil yang merugikan tetap terjadi pada sebagian besar pasien dengan sTBI. Dengan demikian, terdapat kebutuhan mendesak untuk pendekatan pengobatan yang lebih efektif. Sementara itu, terapi yang ada cenderung berfokus pada aspek neuroproteksi, dengan sedikit perhatian diberikan pada pengobatan neurorestoratif. Oleh karena itu, masih ada kekurangan dalam pengembangan terapi yang dapat mengembalikan fungsi otak secara struktural dan fungsional setelah cedera otak yang parah.

Beberapa tahun terakhir, semakin banyak pendekatan neurorestoratif yang mulai digunakan dalam pengobatan TBI. Terapi berbasis sel, farmakologis, dan pembedahan yang bertujuan untuk memperbaiki fungsi dan struktur otak telah mulai diterapkan dalam praktik klinis berdasarkan hasil penelitian eksperimental (Hellewell et al., 2020; Robertson et al., 2014; Xiong et al., 2010). Meskipun beberapa agen dan perawatan telah terbukti meningkatkan pemulihan fungsional setelah TBI (Zhang et al., 2009), uji klinis yang secara khusus ditujukan pada neurorestorasi masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki lebih lanjut mekanisme neurorestoratif yang dapat diterapkan untuk pengobatan TBI, dengan harapan dapat menyediakan pendekatan baru yang lebih efektif dan berkelanjutan dalam

pengelolaan cedera otak traumatis. Urgensi penelitian ini sangat tinggi, mengingat tingginya angka kejadian TBI dan keterbatasan dalam terapi yang tersedia saat ini.

Metode tinjauan pustaka

Tinjauan pustaka disusun dengan mengumpulkan hasil penelitian yang terpublikasi, mengkurasi secara manual oleh tim penulis, serta memadukan seluruh informasi menjadi komprehensif. Pencarian literatur dilakukan utamanya pada domain *ScienceDirect*, *Google Scholar*, dan *PubMed*. Rumusan masalah utama yang digunakan yakni “Apa saja modalitas terapi yang dapat diberikan untuk mengembalikan atau memperbaiki fungsi dan kualitas hidup pasien pasca cedera otak traumatis?” Seluruh tipe artikel diinklusi yang menggunakan subyek manusia dan hewan dengan mendahulukan kebaruan tahun penerbitan artikel. Bahasa yang diinklusi terbatas pada artikel berbahasa Indonesia dan Inggris. Artikel dengan minimal abstrak lengkap dimasukkan dalam telaah. Tiap referensi yang digunakan akan dicantumkan pada bagian daftar pustaka.

Hasil dan Pembahasan

Mekanisme Terapi Neurorestoratif

Secara tradisional, cedera otak traumatis (TBIs) dikategorikan sebagai cedera otak primer dan sekunder. Kerusakan otak primer mengakibatkan kerusakan dan distorsi jaringan otak selama fase pasca-cedera awal. Stres oksidatif, eksitotoksisitas, aliran darah otak (CBF) dan oksigenasi, pembentukan edema, dan aktivitas inflamasi setelah cedera otak traumatis (TBI) berkontribusi terhadap cedera otak sekunder. 5 Setelah cedera otak traumatis, membran akson neuronal mengalami kerusakan, yang mengakibatkan keluarnya K^+ , yang menyebabkan depolarisasi lebih lanjut pada membran sel. Hal ini memicu sekresi asam amino dan neurotransmitter yang bersifat eksitatori. Secara bersamaan, kalsium dan K^+ menembus membran sel, mengganggu fungsi intraseluler, mengakibatkan hipoksia seluler, dan memaksa otak untuk mengadopsi metabolisme glikolitik anaerobik. Akibatnya, asam laktat terakumulasi di otak, yang menyebabkan terganggunya sawar darah-otak dan apoptosis seluler. Peristiwa ini

memicu respons inflamasi yang, jika meningkat, mengakibatkan kerusakan yang meluas karena aksi berbagai neurotransmitter (Kaur et al, 2018) (Capizzi et al, 2020).

Kami menguraikan beberapa mekanisme terapi neurorestoratif yang relevan dengan cedera otak traumatis (TBI). Sitokin memfasilitasi perbaikan kerusakan setelah TBI dengan mengatur respons neuroinflamasi. Dalam model hewan cedera otak traumatis (TBI), pemberian larutan sitokin seluler secara nyata mengurangi peningkatan ekspresi mieloperoksidase (MPO) dan *ionized calcium-binding adaptor molecule 1* (Iba1) setelah cedera otak; larutan sitokin seluler ini mungkin memiliki potensi untuk meningkatkan pemulihan motorik fungsional melalui modulasi respons neuroinflamasi (Deng et al, 2015). *Stem cell factor* (SCF) dan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) menunjukkan manfaat neuroprotektif dan neurorestoratif setelah cedera otak traumatis (TBI) dengan meningkatkan perbaikan mielin, yang berkorelasi positif dengan proliferasi sel prekursor oligodendrosit subventricular (Qiu et al, 2023).

Interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) telah dikenali sebagai protein pengatur γ -sekretase. Dalam model murine cedera otak traumatis, Hur et al. mengungkapkan bahwa sitokin inflamasi meningkatkan ekspresi IFITM-3 dalam neuron dan astrosit (Hur et al, 2020). Reseptor kemokin CCR5 memberikan pengaruh yang merugikan pada pembelajaran dan memori. Liraz-Zaltsman et al. menemukan bahwa sinyal CCR5 yang berkurang membatasi area kerusakan sambil melindungi neuron pada tikus TBI. Ini mungkin menandakan strategi neurorestoratif yang menjanjikan untuk meningkatkan pemulihan fungsional setelah stroke dan cedera otak traumatis (Liraz et al, 2021).

Peningkatan diferensiasi dan *neural stem cells* (NSC) dan pelemahan kematian sel saraf berkontribusi pada penyembuhan saraf. Xie et al. menunjukkan bahwa simvastatin meningkatkan pemulihan fungsional neurologis setelah kerusakan otak traumatis dengan mengaktifkan sinyal Notch dan menambah diferensiasi dan proliferasi sel induk saraf di area yang terkena (Xie et al, 2015). Chen et al. menemukan bahwa pengobatan tradisional Tiongkok dapat meningkatkan proliferasi sel induk saraf dan sel

progenitor, serta diferensiasi neuronal pada tikus yang mengalami cedera otak traumatis, sehingga memfasilitasi regenerasi dan perbaikan jaringan serta membantu pemulihan fungsi neurologis (Chen et al, 2015). Sebuah studi lebih lanjut mengungkapkan bahwa glikosida iridoid Cornel (CIG) menunjukkan sifat neuroprotektif selama cedera otak traumatis (TBI) dengan menghambat apoptosis secara akut dan meningkatkan pemulihan saraf secara kronis (Ma et al, 2018).

Pemberian Thymosin $\beta 4$ (T $\beta 4$) secara nyata meningkatkan pemulihan kemampuan sensorimotor dan kognisi spasial, mengurangi tingkat lesi kortikal dan hilangnya sel hipokampus, serta meningkatkan neurogenesis dan proliferasi seluler pada hipokampus yang terganggu (Xiong et al, 2012). Fourteen Disfungsi mitokondria merupakan kejadian kritis setelah cedera otak traumatis (TBI), cedera sumsum tulang belakang (SCI), dan gangguan neurodegeneratif lainnya. Yonutas dkk. menunjukkan bahwa pioglitazone mengurangi disfungsi mitokondria dan memberikan perlindungan saraf pada tikus tipe liar (Yonutas et al, 2020).

Pemberian N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin (AcSDKP) secara nyata meningkatkan pemulihan fungsi sensorimotor dan pembelajaran spasial, mengurangi volume lesi kortikal dan pengurangan neuron hipokampus, membatasi akumulasi fibrin dan aktivasi mikroglia/makrofag, dan mendorong angiogenesis, neurogenesis, dan proliferasi duri dendritik di otak pasca-cedera. Perawatan dengan AcSDKP secara efektif mengurangi jalur pensinyalan transforming growth factor- $\beta 1$ /nuclear factor- κB (Zhang et al, 2017).

Laporan terkini menunjukkan bahwa vesikel ekstraseluler (EV) bermanfaat untuk penyembuhan saraf. Metode neurorestoratif yang memungkinkan untuk mengembalikan fungsi otak yang hilang melibatkan stimulasi subpopulasi neuronal tertentu untuk memanjangkan akson mereka ke area target. Dalam model cedera otak traumatis pada babi, pemberian vesikel ekstraseluler yang dihasilkan dari sel punca mesenkimal mengurangi jalur inflamasi serebral dan meningkatkan neurogenesis dan neuroplastisitas (Bambakidis et al, 2022). Dalam model cedera otak traumatis pada tikus, eksosom yang dihasilkan dari sel stroma mesenkimal manusia dan jaringan

adiposa meningkatkan pemulihan fungsional dengan mengurangi kematian neuronal, menekan neuroinflamasi, dan meningkatkan neurogenesis (Chen et al, 2020).

Terapi Berbasis Seluler Pada Cedera Kepala

Transplantasi sel merupakan area minat yang menonjol dalam neurorestorologi, seperti yang dibuktikan oleh banyak penemuan studi terkini. Pemberian sel mononuklear sumsum tulang autologus dalam waktu 48 jam pasca cedera otak traumatis berat aman dan praktis, dan mengurangi lamanya perawatan intensif yang diperlukan pada pasien cedera otak traumatis pediatrik, seperti yang dibuktikan oleh uji klinis acak, tersamar ganda (Cox et al, 2024). Kawabori dkk. menggunakan implantasi stereotaxic intraserebral dari sel punca mesenkimal (MSC) yang dimodifikasi dari sumsum tulang (SB623) untuk manajemen kronis cedera otak traumatis (TBI). Meskipun skor skala gangguan motorik (FMMS) jauh lebih rendah pada pasien yang diobati, skor pada skala fungsional, Tes Lengan Penelitian Aksi (ARAT), Skala Penilaian Disabilitas (DRS), kecepatan berjalan (GV), dan Skor T Fungsional Ekstremitas Bawah NeuroQOL tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Percobaan ini melibatkan 61 pasien TBI yang mengalami kecacatan sedang hingga berat (GOS-E 3–6) yang selamat dari insiden TBI selama minimal 12 bulan (Kawabori et al, 2021). Kabatas dkk. MSC yang diberikan kepada pasien TBI laki-laki berusia 29 tahun, menghasilkan peningkatan dalam kemampuan bicara, kognisi, memori, dan motorik halus, tanpa efek samping yang berarti (Kabatas et al, 2024). Sebuah studi yang melibatkan 40 pasien dengan cedera otak traumatis menunjukkan bahwa setelah terapi MSC, sebagian besar pasien menunjukkan berbagai tingkat peningkatan fungsional selama periode tindak lanjut (Viet et al, 2022). Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa implantasi serebral MSC alogenik (SB623) secara aman dan signifikan meningkatkan mobilitas pada individu dengan gangguan motorik kronis pada 24 minggu pasca-TBI, dengan peningkatan tambahan dalam fungsi dan mobilitas harian pada 48 minggu.

Gangguan neurologis kronis setelah cedera otak traumatis dapat membaik dengan

pengobatan seluler (Okonkwo et al, 2024). Turgeon et al. menemukan bahwa strategi transfusi liberal tidak mengurangi kemungkinan hasil neurologis yang parah selama periode enam bulan pada pasien sakit kritis dengan anemia dan cedera otak traumatis (TBI) (Turgeon et al, 2024). Eksperimen klinis terkini menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal yang berasal dari Wharton's Jelly (WJ-MSC) meningkatkan kognisi, mengurangi kekakuan otot, memperbaiki skor performa, menambah kekuatan otot, dan menyempurnakan kemampuan motorik halus pada enam pasien dengan cedera otak traumatis (TBI) sebelum dan setelah terapi (Kabatas et al, 2020). Prinsip dasar transplantasi sel punca untuk cedera otak traumatis (TBI) adalah bahwa sel punca memiliki kapasitas untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel; dengan demikian, sel punca yang ditransplantasikan dapat berkembang menjadi neuron dan sel glia yang fungsional, sehingga menggantikan jaringan yang rusak dan membangun kembali jaringan yang fungsional (Li et al, 2021).

Singkatnya, banyak uji klinis telah menghasilkan hasil yang baik terkait terapi seluler pada pasien cedera otak traumatis. Namun, potensi kekurangan dalam ukuran sampel uji klinis ini harus diakui. Beberapa uji klinis pengobatan seluler untuk cedera otak traumatis kini sedang berlangsung, diantisipasi akan menghasilkan hasil yang lebih baik. Di masa mendatang, uji klinis acak (RCT) yang ekstensif sangat penting untuk penilaian berkelanjutan pilihan terapi TBI berbasis seluler.

Terapi Neurostimulasi

Terapi stimulasi saraf mencakup teknik invasif dan non-invasif. Tindakan invasif, seperti stimulasi otak dalam (DBS), memerlukan prosedur pembedahan untuk pemasangan elektroda. Sebaliknya, metode non-invasif mencakup stimulasi magnetik transkranial berulang (rTMS), stimulasi arus searah transkranial (tDCS), stimulasi saraf median (MNS), dan berbagai pendekatan tambahan yang tidak memerlukan prosedur pembedahan atau pemasangan. Saat ini, teknik stimulasi saraf invasif dan non-invasif telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan gangguan

kesadaran akibat cedera otak traumatis (Li *et al*, 2021).

Stimulasi otak dalam (DBS) untuk pasien dengan cedera otak traumatis berat (sTBI) telah diantisipasi untuk menghasilkan hasil positif sejak temuan yang dipublikasikan oleh Schiff *et al.* pada tahun 2007 (Schiff *et al*, 2007). Lima belas Stimulasi otak dalam bilateral pada talamus sentral meningkatkan perilaku yang dimediasi secara kognitif, kontrol anggota tubuh fungsional, dan kemampuan makan oral. Khususnya, ini dicapai pada pasien yang mempertahankan status MCS selama lebih dari 12 bulan setelah insiden sTBI. Bukti klinis tambahan dari pengobatan DBS untuk DoC telah diidentifikasi selama dua dekade terakhir (Raguz *et al*, 2021). Temuan klinis menunjukkan bahwa DBS dapat meningkatkan keadaan kesadaran pada pasien dengan VS/UWS dan MCS.

Investigasi klinis neurostimulasi pada individu dengan cedera otak traumatis (TBI) sebagian besar terkonsentrasi pada neurostimulasi noninvasif selama fase kronis TBI. Sebuah uji coba terkontrol acak mencakup 167 pasien yang menerima perawatan stimulasi listrik saraf median kanan dan 162 peserta dalam kelompok kontrol. Dampak penting pada koma akut dicatat dalam kelompok perawatan 7–14 hari pasca-TBI berat dibandingkan dengan hasil kelompok kontrol (Wu *et al*, 2023). Sebuah uji klinis acak, tersamar ganda menetapkan kemanjuran stimulasi saraf vagus aurikular perkutan dalam meningkatkan fungsi otak dan mengoptimalkan jalur konduksi saraf pada individu yang menampilkan pengalaman jernih sederhana, relatif terhadap kelompok stimulasi semu (Zhou *et al*, 2023). Sebuah studi yang melibatkan 384 anak-anak, 121 di antaranya mengalami cedera otak traumatis ringan (mTBI), mengungkapkan bahwa metode stimulasi otak non-invasif konvensional, seperti tDCS dan TMS, aman dan ditoleransi dengan baik pada populasi anak-anak (Zewdi *et al*, 2020).

Stilling *dkk.* melaporkan bahwa pasien dengan sakit kepala pascatrauma persisten (PTH) setelah cedera otak traumatis ringan (mTBI) yang menerima stimulasi magnetik transkranial berulang (rTMS) menunjukkan pengurangan umum dalam keparahan sakit kepala, gejala depresi, gangguan fungsional, dan peningkatan kualitas hidup; namun, perubahan yang diamati tidak dianggap signifikan secara klinis (Stilling

et al, 2020). Zhang *et al* melakukan uji coba dengan 10 pasien yang mengalami cedera otak traumatis (TBI), memberikan 10 hari perawatan stimulasi magnetik saraf vagus (VNMS), dengan setiap sesi berlangsung selama 30 menit (Zhang *et al*, 2024). Hasil akhir menunjukkan bahwa VNMS adalah strategi terapi yang layak dan efektif untuk pasien dengan TBI dan defisit kognitif terkait. Hasil studi lain menunjukkan bahwa TMS adalah perawatan yang aman dan efektif untuk depresi dan gangguan stres pascatrauma (PTSD) pada veteran dengan cedera otak traumatis ringan (mTBI) (Philip *et al*, 2023).

Sebuah studi prospektif, multisenter mengungkapkan bahwa neurostimulasi translingual (TLNS) dikombinasikan dengan terapi fisik (PT) yang ditargetkan menyebabkan peningkatan hasil pada pasien dengan cedera otak traumatis (TBI) ringan hingga sedang, termasuk penurunan frekuensi sakit kepala, peningkatan kualitas tidur, pengurangan kejadian jatuh, peningkatan keseimbangan, dan peningkatan gaya berjalan (Ptitto *et al*, 2021). Seorang pasien yang diperiksa setelah cedera otak traumatis parah menunjukkan peningkatan klinis yang nyata setelah menjalani neuromodulasi frekuensi rendah transkranial bersamaan dengan rehabilitasi (Darcy *et al*, 2020). Pemberian tDCS dan pelatihan kognitif secara bersamaan telah terbukti meningkatkan fungsi memori episodik pada orang dengan TBI (De Freitas *et al*, 2021).

Penelitian oleh Thibaut dan rekan-rekannya menunjukkan bahwa penggunaan tDCS selama fase rehabilitasi tidak mungkin meningkatkan pemulihan. Meskipun demikian, analisis subkelompok setelah periode tindak lanjut tiga bulan mengungkapkan peningkatan yang signifikan dalam gangguan kesadaran di antara individu dengan TBI (Thibaut *et al*, 2023). Tyler *dkk.* melakukan studi yang menunjukkan bahwa kombinasi TLNS non-invasif frekuensi tinggi dan rendah dengan PT yang ditargetkan secara signifikan meningkatkan skor keseimbangan pasien dengan kelainan keseimbangan dan gaya berjalan persisten karena TBI ringan hingga sedang (Tyler *et al*, 2019). Hakon *et al.* mengungkapkan bahwa stimulasi saraf vagus transkutan non-invasif (tVNS) adalah metode yang efektif dan aman untuk merehabilitasi kesadaran dan fungsi kognitif

yang terganggu setelah cedera otak traumatis (TBI) yang parah (Hakon et al, 2020).

Studi terbaru, Qian dan rekan-rekannya menggambarkan potensi manfaat stimulasi listrik transkutan serviks (tES) dalam meningkatkan pemulihan fungsi motorik tungkai atas pada pasien dengan gejala cedera otak traumatis (TBI) persisten (Qian et al, 2020). Hitti et al. menemukan bahwa individu dengan epilepsi pasca-trauma (PTE) melihat pengurangan frekuensi kejang rata-rata sebesar $30,6\% \pm 25,6\%$ setelah pengobatan VNS (Hitti et al, 2020). Sebuah studi klinis saat ini sedang memeriksa kemungkinan efektivitas stimulasi saraf vagus aurikular transkutan bilateral yang disinkronkan sebagai terapi untuk gangguan kesadaran yang persisten. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan domain alternatif terapi DoC (Wang et al, 2024).

Terapi neurostimulasi invasif saat ini sedang diselidiki untuk kemanjurannya dalam mengobati gangguan kesadaran pada orang dengan cedera otak traumatis. Uji coba kelayakan acak fase I mengungkapkan tidak ada efek samping yang terkait dengan DBS pada nukleus lateral sentral talamus dan traktus tegmental dorsal medial pada pasien dengan TBI kronis sedang hingga berat. Selain itu, DBS menghasilkan peningkatan kontrol eksekutif pada pasien ini (Schiff et al, 2023). Vorobyev dkk. mendokumentasikan kemanjuran stimulasi sumsum tulang belakang epidural sebagai pendekatan rehabilitasi untuk orang dengan cedera otak traumatis yang parah (Vorobyev et al, 2024). SCS menghasilkan peningkatan yang signifikan pada pasien pasca-TBI, dengan lebih dari lima puluh persen melihat penurunan yang cukup besar dalam tingkat keparahan spastisitas.

Lebih jauh, intervensi tersebut menyebabkan peningkatan gerakan aktif pada lebih dari sepertiga anggota tubuh yang sebelumnya tidak dapat digerakkan (Vorobyev et al, 2024). Dalam studi satu pusat yang dilakukan selama sepuluh tahun, tiga puluh dua pasien dengan cedera otak hipoksia atau cedera otak traumatis menjalani stimulasi otak dalam, yang mengakibatkan tujuh pasien menunjukkan peningkatan tingkat kesadaran (Chudy et al, 2023). Pemulihan spontan jarang terjadi pada pasien dengan gangguan kesadaran yang berlangsung lebih dari dua belas bulan pasca cedera otak traumatis atau enam bulan setelah

cedera otak anoksik-iskemik. Dengan demikian, stimulasi otak dalam pada nukleus talamus tertentu dapat menjadi pendekatan pengobatan yang layak untuk gangguan kesadaran yang disebabkan oleh cedera otak traumatis (Chudy et al, 2023). Chudy et al, pada tahun 2023 memeriksa 14 pasien dengan gangguan kesadaran (DoC) karena ensefalopati hipoksia atau cedera otak traumatis (TBI), dan setelah pengobatan stimulasi otak dalam (DBS), empat pasien menunjukkan peningkatan tingkat kesadaran mereka (Chudy et al, 2018).

Lemaire dkk. melakukan stimulasi otak dalam (DBS) pada lima pasien dengan gangguan kesadaran (DoC), tiga di antaranya mengalami cedera otak traumatis (TBI). Pengobatan tersebut menunjukkan keuntungan yang signifikan meskipun terbatas secara klinis, terutama dalam pemrosesan visual dan pendengaran (Lemaire et al, 2018). Sebuah penelitian yang melibatkan 365 individu dengan gangguan kesadaran (termasuk 136 dengan cedera otak traumatis) mengungkapkan bahwa mereka yang menjalani stimulasi otak dalam menunjukkan peningkatan kesadaran satu tahun pasca pengobatan dibandingkan dengan mereka yang tidak mendapatkan intervensi. Selain itu, DBS diidentifikasi berkorelasi dengan hasil yang lebih baik pada pasien dengan DoC (Yang et al, 2023).

Selain potensi DBS, Yang et al melakukan SCS pada 110 pasien (termasuk 42 kasus TBI) dan menunjukkannya sebagai pengobatan yang layak untuk pasien dengan DoC, dengan individu yang lebih muda menunjukkan hasil yang lebih baik (Yang et al, 2022). Penelitian tentang stimulasi sumsum tulang belakang epidural (SCS) yang melibatkan kelompok 21 pasien dengan gangguan kesadaran kronis (DoC) dan spastisitas parah, seperti yang didokumentasikan oleh Vorobyev dan rekan-rekannya, mengungkapkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada tingkat kesadaran pada 38,1% pasien ($n = 8$) dan penurunan spastisitas yang nyata pada 52,4% ($n = 11$). Data ini menunjukkan bahwa stimulasi sumsum tulang belakang epidural pada tingkat serviks yang lebih tinggi dapat menjadi strategi yang efektif untuk mengobati pasien dengan gangguan kesadaran kronis dari berbagai penyebab (Vorobyev et al, 2023).

Terapi neurostimulasi invasif dan noninvasif telah menunjukkan potensi efektivitas dalam meningkatkan fungsi neurologis pada

pasien cedera otak traumatis. Karena sifatnya yang noninvasif dan hemat biaya, terapi neurostimulasi noninvasif telah semakin banyak digunakan. Teknik neurostimulasi invasif, seperti DBS dan SCS, menunjukkan kemanjuran dalam meningkatkan kondisi sadar pasien, dengan DBS yang lebih mapan. Meskipun demikian, masalah etika dan biaya yang tinggi telah membatasi penerapan tambahan.

Neurorestorasi Dengan Terapi Farmakologis

Berbagai intervensi farmasi telah digunakan untuk pengobatan cedera otak traumatis, dengan obat-obatan yang mendorong neurogenesis sering dikategorikan di bawah teknik neurorestoratif, meskipun banyak obat-obatan yang menunjukkan manfaat neuroprotektif secara bersamaan. Berbeda dengan terapi stimulasi sel dan saraf, tidak ada bukti klinis yang kuat yang menunjukkan peningkatan fungsi otak yang substansial untuk setiap pengobatan neurorestoratif. Eritropoietin (EPO) adalah agen yang menunjukkan efek neurorestoratif dalam investigasi praklinis (Xiong et al, 2010).

Tahun 2015, uji coba double-blind, terkontrol plasebo (NCT00987454) yang dilakukan di 29 pusat di 7 negara mendaftarkan 606 pasien dengan cedera otak traumatis (TBI) sedang hingga berat. Setelah tindak lanjut selama 6 bulan, 596 pasien tersedia untuk penilaian hasil. Temuan menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan plasebo, EPO tidak menurunkan persentase pasien yang menunjukkan tingkat GOS-E 1–4 (RR = 0,99, 95% CI = [0,83–1,18], $p = 0,90$) (Nichol et al 2015). Selain itu, mereka tidak menemukan bukti yang menunjukkan bahwa EPO cukup hemat biaya dalam mengobati TBI sedang atau berat pada tindak lanjut 6 bulan (Knott et al, 2019). Dalam analisis post hoc, terapi EPO dikaitkan dengan kemungkinan peningkatan diferensial dalam mortalitas 6 bulan pasien TBI dengan cedera ekstrakranial yang lebih parah (Skrifvars et al, 2018) (Skirifvars et al, 2019).

Lebih jauh lagi, EPO diidentifikasi secara signifikan menurunkan kematian otak pada subset kritis individu yang menunjukkan bentuk cedera difus yang tidak memerlukan pembedahan saraf sebelum pengacakan (Skrifvars et al, 2018). Sebuah penelitian klinis acak, double-blind, terkontrol yang dilakukan

pada tahun 2016 menunjukkan bahwa EPO meningkatkan pemulihan fungsional pada individu dengan cedera otak traumatis (TBI) yang parah (Li et al, 2016). Ulasan komprehensif dan meta-analisis terkini yang mencakup tujuh uji coba terkontrol acak dan 1180 pasien menyimpulkan bahwa terapi EPO tidak meningkatkan prognosis neurologis (RR = 1,21, 95% CI = [0,93–1,15], $p = 0,16$) atau berkorelasi dengan perbaikan fungsi neurologis (Liu et al, 2020). Efek pengurangan mortalitas EPO telah didokumentasikan dalam berbagai penelitian dan memerlukan validasi tambahan (Gantner et al, 2018).

Statin telah menunjukkan efek neurogenesis dan sinaptogenesis dalam model cedera otak traumatis tikus. Data klinis telah menunjukkan bahwa atorvastatin dikaitkan dengan peningkatan hasil fungsional pada tiga bulan pasca cedera otak traumatis (TBI) sedang hingga berat (Farzanegan et al, 2017). Eksperimen satu pusat yang dilakukan di Iran ini mengecualikan pasien TBI yang memerlukan perawatan bedah dan memiliki ukuran sampel yang agak terbatas. Uji coba terkontrol acak lainnya menunjukkan bahwa rosuvastatin dapat mengurangi kelupaan dan disorientasi hanya pada tiga bulan pasca cedera. Uji coba terkontrol acak ini terbatas dalam skalanya, hanya menganalisis delapan pasien yang diberi rosuvastatin dan 13 kontrol dengan karakteristik dasar yang sebanding (Tapia et al, 2018). Berbeda dengan hasil yang bervariasi dalam peningkatan fungsional untuk cedera otak traumatis sedang hingga berat, statin tampaknya menunjukkan potensi yang lebih besar dalam mencegah demensia setelah gegar otak (Redelmeier et al, 2019).

Glibenklamid telah terbukti meningkatkan neurogenesis dan meningkatkan pemulihan fungsional jangka panjang setelah stroke iskemik (Ortega et al, 2013). Glibenklamid oral telah digunakan untuk pasien cedera otak traumatis dalam uji klinis acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo yang dilaporkan pada tahun 2017. Pada pasien dengan cedera otak traumatis sedang hingga berat, tidak ada perbedaan signifikan yang dicatat antara kelompok glibenklamid dan plasebo mengenai hasil fungsional yang dinilai oleh Skala Hasil Glasgow, Skala Rankin yang Dimodifikasi, dan Skala Penilaian Disabilitas,

sementara penurunan tingkat perluasan kontusio dilaporkan (Khalili et al, 2013).

Berbagai penelitian telah mengungkapkan bahwa inosin meningkatkan pemulihan fungsional dalam model cedera otak traumatis eksperimental (Smith et al, 2007) (Dachir et al, 2014). Sebuah studi tahun 2007 menunjukkan bahwa pemberian inosin secara intraventrikular menghasilkan pemulihan kemampuan menggapai kaki dengan terampil yang hampir lengkap pada tikus dengan cedera otak traumatis (Smith et al, 2007). Faktor pertumbuhan saraf (NGF) juga telah menunjukkan kemanjuran pada model hewan cedera otak traumatis (TBI). Dua penelitian terbaru menggunakan hidrogel asam hialuronat dan nanopartikel poli(butil sianokrilat) untuk pemberian NGF, yang menghasilkan peningkatan tingkat kelangsungan hidup dan hasil fungsional pada model tikus dan mencit cedera otak traumatis Wang et al, 2022). Terapi inosin dan NGF telah menjalani pemeriksaan klinis untuk gangguan neurologis, termasuk cedera sumsum tulang belakang dan penyakit Alzheimer; namun, keduanya belum dinilai dalam uji klinis TBI mana pun, sehingga potensi terapeutiknya masih ambigu. Efikasi intervensi farmakologis untuk pengobatan cedera otak traumatis masih harus dinilai.

Terapi Neurorestorasi Lain

Pasien dengan sindrom pascagegar otak yang berkepanjangan akibat cedera otak traumatis (TBI) menjalani terapi oksigen hiperbarik (HBOT) dan menunjukkan peningkatan neurokognitif. HBOT menstimulasi angiogenesis serebral dan meningkatkan mikrostruktur materi putih dan abu-abu, yang menandakan regenerasi serabut saraf (Tal et al, 2017). Uji klinis prospektif kasus terkontrol acak, multisenter, dan bertingkat menunjukkan bahwa pelatihan rehabilitasi intensif dini yang dikombinasikan dengan terapi oksigen hiperbarik (HBOT) secara signifikan meningkatkan pemulihan fungsi kognitif, aktivitas kehidupan sehari-hari, dan kemampuan motorik pada pasien cedera otak traumatis (TBI) (Lu et al, 2021).

Meta-analisis dan tinjauan menunjukkan bahwa akupunktur merupakan intervensi yang efektif bagi individu dengan gangguan kesadaran dan spastisitas setelah cedera otak traumatis (TBI). Meskipun demikian, diperlukan

investigasi tambahan yang ekstensif dan dilakukan dengan cermat (Xie et al, 2021) (Zhang et al, 2020).

Kesimpulan

Sebagai kesimpulan, eksplorasi terapi neurorestoratif untuk cedera otak traumatis (TBI) menghadirkan batas yang menjanjikan dalam penelitian medis, dengan berbagai pendekatan yang menunjukkan potensi manfaat. Terapi seluler, termasuk penggunaan sel punca mesenkimal dan vesikel ekstraseluler, telah menunjukkan peningkatan dalam neurogenesis dan pemulihan fungsional dalam model praklinis, meskipun uji klinis yang lebih besar diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini. Intervensi farmakologis, seperti eritropoietin dan statin, telah menunjukkan hasil yang beragam, yang menyoroti perlunya penyelidikan lebih lanjut tentang kemanjuran dan efektivitas biayanya. Terapi neurostimulasi, baik yang invasif maupun yang non-invasif, telah menunjukkan harapan dalam meningkatkan kesadaran dan hasil fungsional, meskipun pertimbangan etika dan biaya masih menjadi tantangan. Terapi oksigen hiperbarik dan akupunktur juga telah muncul sebagai pengobatan tambahan yang potensial, yang memerlukan studi lebih lanjut. Secara keseluruhan, meskipun kemajuan yang signifikan telah dicapai, penelitian lanjutan dan uji klinis acak yang ekstensif sangat penting untuk sepenuhnya memahami dan mengoptimalkan strategi neurorestoratif untuk pasien TBI.

Ucapan terima kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang terlibat dan mendukung dalam penulisan naskah ini khususnya kepada para staf PS Neurologi FKIK UNRAM.

Referensi

Bambakidis, T., Dekker, S. E., Williams, A. M., Biesterveld, B. E., Bhatti, U. F., Liu, B., Li, Y., Pickell, Z., Buller, B., & Alam, H. B. (2022). Early treatment with a single dose of mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles modulates the brain transcriptome to create neuroprotective

- changes in a porcine model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *Shock*, 57(2), 281-290.
<https://doi.org/10.1097/SHK.00000000000001889>
- Boutin, A., Moore, L., Lauzier, F., Chassé, M., English, S., Zarychanski, R., McIntyre, L., Griesdale, D., Fergusson, D. A., & Turgeon, A. F. (2017). Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centres: A multicentre cohort study. *BMJ Open*, 7(3), e014472.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014472>
- Capizzi, A., Woo, J., & Verduzco-Gutierrez, M. (2020). Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin North Am*, 104(2), 213-238.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001>
- Chen, M. M., Zhao, G. W., He, P., Jiang, Z. L., Xi, X., Xu, S. H., Ma, D. M., Wang, Y., Li, Y. C., & Wang, G. H. (2015). Improvement in the neural stem cell proliferation in rats treated with modified "Shengyu" decoction may contribute to the neurorestoration. *J Ethnopharmacol*, 165, 9-19.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.037>
- Chen, Y., Li, J., Ma, B., Li, N., Wang, S., Sun, Z., Xue, C., Han, Q., Wei, J., & Zhao, R. C. (2020). MSC-derived exosomes promote recovery from traumatic brain injury via microglia/macrophages in rat. *Aging (Albany NY)*, 12(18), 18274-18296.
<https://doi.org/10.18632/aging.103692>
- Cheng, P., Yin, P., Ning, P., Wang, L., Cheng, X., Liu, Y., Schwebel, D. C., Liu, J., Qi, J., Hu, G., & Zhou, M. (2017). Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: A population-based longitudinal study. *PLoS Medicine*, 14(7), e1002332.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002332>
- Chudy, D., Deletis, V., Almahariq, F., Marčinković, P., Škrilin, J., & Paradžik, V. (2018). Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: Experience in 14 patients. *Journal of Neurosurgery*, 128(4), 1189-1198.
<https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS161071>
- Chudy, D., Deletis, V., Paradžik, V., Dubroja, I., Marčinković, P., Orešković, D., Chudy, H., Raguž, M. (2023). Deep brain stimulation in disorders of consciousness: 10 years of a single center experience. *Scientific Reports*, 13(1), 19491.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-46300-y>
- Cox, C. S. Jr., Notrica, D. M., Juranek, J., Miller, J. H., Triolo, F., Kosmach, S., Savitz, S. I., Adelson, P. D., Pedroza, C., Olson, S. D., Scott, M. C., Kumar, A., Aertker, B. M., Caplan, H. W., Jackson, M. L., Gill, B. S., Hetz, R. A., Lavoie, M. S., & Ewing-Cobbs, L. (2024). Autologous bone marrow mononuclear cells to treat severe traumatic brain injury in children. *Brain*, 147(5), 1914-1925.
<https://doi.org/10.1093/brain/awae005>
- Dachir, S., Shabashov, D., Trembovler, V., Alexandrovich, A. G., Benowitz, L. I., & Shohami, E. (2014). Inosine improves functional recovery after experimental traumatic brain injury. *Brain Research*, 1555, 78-88.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.01.044>
- D'Arcy, R. C. N., Greene, T., Greene, D., Frehlick, Z., Fickling, S. D., Campbell, N., Etheridge, T., Smith, C., Bollinger, F., Danilov, Y., Livingstone, A., Tannouri, P., Martin, P., & Lakhani, B. (2020). Portable neuromodulation induces neuroplasticity to re-activate motor function recovery from brain injury: A high-density MEG case study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 17(1), 158.
<https://doi.org/10.1186/s12984-020-00772-5>
- De Freitas, D. J., De Carvalho, D., Paglioni, V. M., Brunoni, A. R., Valiengo, L., Thome-Souza, M. S., Guirado, V. M. P., Zaninotto, A. L., & Paiva, W. S. (2021). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and concurrent cognitive training on episodic memory in patients with

- traumatic brain injury: A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open*, 11(8), e045285. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045285>
- Demertzi, A., Tagliazucchi, E., Dehaene, S., Deco, G., Barttfeld, P., Raimondo, F., et al. (2019). Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Science Advances*, 5(2), eaat7603. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7603>
- Deng-Bryant, Y., Readnower, R. D., Leung, L. Y., Cunningham, T. L., Shear, D. A., & Tortella, F. C. (2015). Treatment with amnion-derived cellular cytokine solution (ACCS) induces persistent motor improvement and ameliorates neuroinflammation in a rat model of penetrating ballistic-like brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 33(2), 189-203. <https://doi.org/10.3233/RNN-140455>
- Farzanegan, G. R., Derakhshan, N., Khalili, H., Ghaffarpasand, F., & Paydar, S. (2017). Effects of atorvastatin on brain contusion volume and functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Neuroscience*, 44, 143-147. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.010>
- Gantner, D. C., Bailey, M., Presneill, J., French, C. J., Nichol, A., Little, L., Bellomo, R., EPO-TBI Investigators, & the ANZICS Clinical Trials Group. (2018). Erythropoietin to reduce mortality in traumatic brain injury: A post-hoc dose-effect analysis. *Annals of Surgery*, 267(3), 585-589. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000002142>
- Hakon, J., Moghiseh, M., Poulsen, I., Øland, C. M. L., Hansen, C. P., & Sabers, A. (2020). Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with severe traumatic brain injury: A feasibility trial. *Neuromodulation*, 23(6), 859-864. <https://doi.org/10.1111/ner.13148>
- Hellewell, S. C., Conquest, A., Little, L., Vallance, S., Board, J., Bellomo, R., Cooper, D. J., & Morganti-Kossmann, M. C. (2020). EPO treatment does not alter acute serum profiles of GFAP and S100B after TBI: A brief report on the Australian EPO-TBI clinical trial. *Journal of Clinical Neuroscience*, 76, 5-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.081>
- Hitti, F. L., Piazza, M., Sinha, S., Kvint, S., Hudgins, E., Baltuch, G., Diaz-Arrastia, R., Davis, K. A., Litt, B., Lucas, T., & Chen, H. I. (2020). Surgical Outcomes in Post-Traumatic Epilepsy: A Single Institutional Experience. *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md.)*, 18(1), 12-18. <https://doi.org/10.1093/ons/onz043>
- Hui, J., Feng, J., Tu, Y., Zhang, W., Zhong, C., Liu, M., Wang, Y., Long, L., Chen, L., Liu, J., Mou, C., Qiu, B., Huang, X., Huang, Q., Zhang, N., Yang, X., Yang, C., Li, L., Ma, R., Wu, X., & LTH-1 Trial collaborators. (2021). Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): A multicenter randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*, 32, 100732. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100732>
- Hur, J. Y., Frost, G. R., Wu, X., Crump, C., Pan, S. J., Wong, E., Barros, M., Li, T., Nie, P., Zhai, Y., Wang, J. C., Tcw, J., Guo, L., McKenzie, A., Ming, C., Zhou, X., Wang, M., Sagi, Y., Renton, A. E., Esposito, B. T., ... Li, Y. M. (2020). The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease. *Nature*, 586(7831), 735-740. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2681-2>
- Hutchinson, P. J., Kolias, A. G., Timofeev, I. S., Corteen, E. A., Czosnyka, M., Timothy, J., Anderson, I., Bulters, D. O., Belli, A., Eynon, C. A., Wadley, J., Mendelow, A. D., Mitchell, P. M., Wilson, M. H., Critchley, G., Sahuquillo, J., Unterberg, A., Servadei, F., Teasdale, G. M., Pickard, J. D., & RESCUEicp Trial Collaborators. (2016). Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 375(12), 1119-1130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605215>

- Jiang, J. Y., Gao, G. Y., Feng, J. F., Mao, Q., Chen, L. G., Yang, X. F., Liu, J. F., Wang, Y. H., Qiu, B. H., & Huang, X. J. (2019). Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurology*, 18(3), 286-295. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30469-1)
- Kabatas, S., Civelek, E., Boyalı, O., Sezen, G. B., Ozdemir, O., Bahar-Ozdemir, Y., Kaplan, N., Savrunlu, E. C., & Karaöz, E. (2024). Safety and efficiency of Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cell administration in patients with traumatic brain injury: First results of a phase I study. *World Journal of Stem Cells*, 16(6), 641–655. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i6.641>.
- Kabatas, S., Civelek, E., Sezen, G. B., Kaplan, N., Savrunlu, E. C., Cetin, E., Diren, F., & Karaoz, E. (2020). Functional recovery after Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cell administration in a patient with traumatic brain injury: A pilot study. *Turkish Neurosurgery*, 30(6), 914–922. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.31732-20.1>
- Kaur, P., & Sharma, S. (2018). Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Current Neuropharmacology*, 16(8), 1224–1238. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606>
- Kawabori, M., Weintraub, A. H., Imai, H., et al. (2021). Cell therapy for chronic TBI: Interim analysis of the randomized controlled STEMTRA trial. *Neurology*, 96(8), e1202–e1214. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011450>
- Khalili, H., Derakhshan, N., Niakan, A., et al. (2017). Effects of oral glibenclamide on brain contusion volume and functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injuries: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *World Neurosurgery*, 101, 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.103>.
- Knott, R. J., Harris, A., Higgins, A., Nichol, A., French, C., Little, L., Haddad, S., Presneill, J., Arabi, Y., Bailey, M., Cooper, D. J., Duranteau, J., Huet, O., Mak, A., McArthur, C., Pettilä, V., Skrifvars, M. B., Vallance, S., Varma, D., Wills, J., ... Bellomo, R. (2019). Cost-effectiveness of erythropoietin in traumatic brain injury: A multinational trial-based economic analysis. *Journal of Neurotrauma*, 36(17), 2541–2548. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6229>
- Lemaire, J. J., Sontheimer, A., Pereira, B., et al. (2018). Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(11), 1372–1384. <https://doi.org/10.1002/acn3.648>
- Li, X., & Sundström, E. (2022). Stem cell therapies for central nervous system trauma: The 4 Ws—What, when, where, and why. *Stem Cells Translational Medicine*, 11(1), 14-25. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab006>
- Li, Y., He, J., Yang, B., Zhang, H., Yang, Z., Fu, J., et al. (2021). Clinical diagnosis guidelines and neurorestorative treatment for chronic disorders of consciousness (2021 China version). *Journal of Neurorestoratology*, 9(1), 50–59. <https://doi.org/10.26599/JNR.2021.9040006>
- Li, Z. M., Xiao, Y. L., Zhu, J. X., et al. (2016). Recombinant human erythropoietin improves functional recovery in patients with severe traumatic brain injury: A randomized, double-blind and controlled clinical trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 150, 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.09.001>
- Liraz-Zaltsman, S., Friedman-Levi, Y., Shabashov-Stone, D., et al. (2021). Chemokine receptors CC chemokine receptor 5 and C-X-C motif chemokine receptor 4 are new therapeutic targets for brain recovery after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 38(14), 2003-2017. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7015>
- Liu, C., Huang, C., Xie, J., et al. (2020). Potential efficacy of erythropoietin on reducing the risk of mortality in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical*

- Research International, 2020, 7563868.
<https://doi.org/10.1155/2020/7563868>
- Liu, M., Wang, A. J., Chen, Y., et al. (2020). Efficacy and safety of erythropoietin for traumatic brain injury. *BMC Neurology*, 20(1), 399.
<https://doi.org/10.1186/s12883-020-01958-z>
- Lu, Y., Zhou, X., Cheng, J., & Ma, Q. (2021). Early intensified rehabilitation training with hyperbaric oxygen therapy improves functional disorders and prognosis of patients with traumatic brain injury. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, 10(12), 663-670.
<https://doi.org/10.1089/wound.2018.0876>
- Ma, D., Wang, N., Fan, X., et al. (2018). Protective effects of cornel iridoid glycoside in rats after traumatic brain injury. *Neurochemical Research*, 43(4), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2501-3>
- Majdan, M., Plancikova, D., Brazinova, A., et al. (2016). Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: A cross-sectional analysis. *Lancet Public Health*, 1(2), e76-e83. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30017-2)
- Nichol, A., French, C., Little, L., et al. (2015). Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): A double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 386(10012), 2499-2506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00386-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00386-4)
- Okonkwo, D. O., McAllister, P., Achrol, A. S., et al. (2024). Mesenchymal stromal cell implants for chronic motor deficits after traumatic brain injury: Post hoc analysis of a randomized trial. *Neurology*, 103(7), e209797.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209797>
- Ortega, F. J., Jolkkonen, J., Mahy, N., & Rodríguez, M. J. (2013). Glibenclamide enhances neurogenesis and improves long-term functional recovery after transient focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(3), 356-364.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.166>
- Philip, N. S., Ramanathan, D., Gamboa, B., et al. (2023). Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression and posttraumatic stress disorder in veterans with mild traumatic brain injury. *Neuromodulation*, 26(4), 878-884.
<https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.11.015>
- Prevention C for DC and. Drug overdose deaths. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Injury Prevention and Control, Mar. 2021;3.
- Ptito, A., Papa, L., Gregory, K., et al. (2021). A prospective, multicenter study to assess the safety and efficacy of translingual neurostimulation plus physical therapy for the treatment of a chronic balance deficit due to mild-to-moderate traumatic brain injury. *Neuromodulation*, 24(8), 1412-1421. <https://doi.org/10.1111/ner.13159>
- Qian, Q., Ling, Y. T., Zhong, H., Zheng, Y. P., & Alam, M. (2020). Restoration of arm and hand functions via noninvasive cervical cord neuromodulation after traumatic brain injury: A case study. *Brain Injury*, 34(13-14), 1771-1780.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1850864>
- Qiu, X., Ping, S., Kyle, M., Chin, L., & Zhao, L. R. (2023). Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor promote remyelination in the chronic phase of severe traumatic brain injury. Preprint, bioRxiv.
<https://doi.org/10.1101/2023.01.24.525450>
- Raguž, M., Predrijevac, N., Dlaka, D., et al. (2021). Structural changes in brains of patients with disorders of consciousness treated with deep brain stimulation. *Scientific Reports*, 11(1), 4401.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-83873-y>
- Redelmeier, D. A., Manzoor, F., & Thiruchelvam, D. (2019). Association between statin use and risk of dementia after a concussion. *JAMA Neurology*, 76(8), 887-896.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1148>
- Robertson, C. S., Hannay, H. J., Yamal, J. M., et al. (2014). Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: A

- p randomized clinical trial.
- JAMA*
- , 312(1), 36-47.
-
- <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6490>
- Rosenfeld, V. J., Maas, A. I., Bragge, P., Morganti-Kossmann, M. C., Manley, G. T., & Gruen, R. L. (2012). Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet*, 380(9847), 1088-1098.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60864-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60864-2)
- Schiff, N. D., Giacino, J. T., Butson, C. R., et al. (2023). Thalamic deep brain stimulation in traumatic brain injury: A phase 1, randomized feasibility study. *Nature Medicine*, 29(12), 3162-3174.
<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02638-4>
- Schiff, N. D., Giacino, J. T., Kalmar, K., et al. (2007). Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature*, 448(7153), 600-603.
<https://doi.org/10.1038/nature06041>
- Skrifvars, M. B., Bailey, M., French, C., et al. (2017). Erythropoietin in patients with traumatic brain injury and extracranial injury—A post hoc analysis of the erythropoietin traumatic brain injury trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83(3), 449-456.
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001594>
- Skrifvars, M. B., French, C., Bailey, M., et al. (2018). Cause and timing of death and subgroup differential effects of erythropoietin in the EPO-TBI study. *Journal of Neurotrauma*, 35(2), 333-340.
<https://doi.org/10.1089/neu.2017.5135>
- Smith, J. M., Lunga, P., Story, D., et al. (2007). Inosine promotes recovery of skilled motor function in a model of focal brain injury. *Brain*, 130(Pt 4), 915-925.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl393>
- Stein, S. C., Georgoff, P., Meghan, S., Mizra, K., & Sonnad, S. S. (2010). 150 years of treating severe traumatic brain injury: A systematic review of progress in mortality. *Journal of Neurotrauma*, 27(7), 1343-1353.
<https://doi.org/10.1089/neu.2009.1206>
- Stilling, J., Paxman, E., Mercier, L., et al. (2020). Treatment of persistent post-traumatic headache and post-concussion symptoms using repetitive transcranial magnetic stimulation: A pilot, double-blind, randomized controlled trial. *Journal of Neurotrauma*, 37(2), 312-323.
<https://doi.org/10.1089/neu.2019.6692>
- Tal, S., Hadanny, A., Sasson, E., Suzin, G., & Efrati, S. (2017). Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic brain injury patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 508.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00508>
- Tapia-Perez, J., Sanchez-Aguilar, M., Torres-Corzo, J. G., et al. (2008). Effect of rosvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758). *Journal of Neurotrauma*, 25(8), 1011-1017.
<https://doi.org/10.1089/neu.2008.0554>
- Thibaut, A., Fregni, F., Estraneo, A., et al. (2023). Sham-controlled randomized multicentre trial of transcranial direct current stimulation for prolonged disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*, 30(10), 3016-3031.
<https://doi.org/10.1111/ene.15974>
- Turgeon, A. F., Fergusson, D. A., Clayton, L., et al. (2024). Liberal or restrictive transfusion strategy in patients with traumatic brain injury. *New England Journal of Medicine*, 391(8), 722-735.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404360>
- Tyler, M., Skinner, K., Prabhakaran, V., Kaczmarek, K., & Danilov, Y. (2019). Translingual neurostimulation for the treatment of chronic symptoms due to mild-to-moderate traumatic brain injury. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*, 1(3-4), 100026.
<https://doi.org/10.1016/j.arrct.2019.100026>
- Viet, Q. H. N., Nguyen, V. Q., Le Hoang, D. M., Thi, T. H. P., Tran, H. P., & Thi, C. H. C. (2022). Ability to regulate immunity of mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Neurological Sciences*, 43(3), 2157-2164.
<https://doi.org/10.1007/s10072-021-05529-z>
- Vorobyev, A. N., Burmistrova, A. V., Puzin, K. M., et al. (2024). Clinical outcome after

- epidural spinal cord stimulation in patients with severe traumatic brain injury. *Cureus*, 16(7), e65753. <https://doi.org/10.7759/cureus.65753>
- Vorobyev, A. N., Varyukhina, M. D., Mayorova, L. A., et al. (2023). The use of epidural spinal cord stimulation in patients with chronic disorders of consciousness - neuroimaging and clinical results. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(2), 681-686. https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_31070
- Wang, L., Zhang, D., Ren, Y., et al. (2021). Injectable hyaluronic acid hydrogel loaded with BMSC and NGF for traumatic brain injury treatment. *Materials Today Bio*, 13, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100201>
- Wang, Y., Yang, L., Liu, W., et al. (2024). The efficacy and safety of bilateral synchronous transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for prolonged disorders of consciousness: A multicenter, double-blind, stratified, randomized controlled trial protocol. *Frontiers in Neurology*, 15, 1418937. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1418937>
- Wu, X., Xie, L., Lei, J., et al. (2023). Acute traumatic coma awakening by right median nerve electrical stimulation: A randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 49(6), 633-644. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07072-1>
- Xie, C., Cong, D., Wang, X., et al. (2015). The effect of simvastatin treatment on proliferation and differentiation of neural stem cells after traumatic brain injury. *Brain Research*, 1602, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.021>
- Xie, R., Wang, Y., He, J., & Yang, Y. (2021). Acupuncture treatment for spasticity after brain injury. *Journal of Neurorestoratology*, 9(1), 60–71. <https://doi.org/10.26599/JNR.2021.9040001>
- Xiong, Y., Mahmood, A. and Chopp, M. (2010) *Neurorestorative treatments for traumatic brain injury*, *Discovery Medicine*, 10(54), pp. 434.
- Xiong, Y., Mahmood, A., & Chopp, M. (2010). Neurorestorative treatments for traumatic brain injury. *Discovery Medicine*, 10(54), 434-442.
- Xiong, Y., Zhang, Y., Mahmood, A., et al. (2012). Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin β 4 treatment initiated 6 hours after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurosurgery*, 116(5), 1081-1092. <https://doi.org/10.3171/2012.1.JNS111729>
- Yang, Y., He, Q., Dang, Y., et al. (2023). Long-term functional outcomes improved with deep brain stimulation in patients with disorders of consciousness. *Stroke and Vascular Neurology*, 8(5), 368-378. <https://doi.org/10.1136/svn-2022-001998>
- Yang, Y., He, Q., Xia, X., et al. (2022). Long-term functional prognosis and related factors of spinal cord stimulation in patients with disorders of consciousness. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(8), 1249-1258. <https://doi.org/10.1111/cns.13870>
- Yonutas, H. M., Hubbard, W. B., Pandya, J. D., Vekaria, H. J., Geldenhuys, W. J., & Sullivan, P. G. (2020). Bioenergetic restoration and neuroprotection after therapeutic targeting of mitoNEET: New mechanism of pioglitazone following traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, 327, 113243. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113243>
- Zewdie, E., Ciechanski, P., Kuo, H. C., et al. (2020). Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimulation*, 13(3), 565-575. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.12.025>
- Zhang, H., Zhao, Y., Qu, Y., Du, J., & Peng, Y. (2024). Transcutaneous cervical vagus nerve magnetic stimulation in patients with traumatic brain injury: A feasibility study. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 27(4), 672–680.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.09.004>
- Zhang, Q., Liu, J., Cao, R., & Jin, Y. (2020). Acupuncture for Patients in Coma after Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Alternative therapies in health and medicine*, 26(4), 50–57.
- Zhang, Y., Zhang, Z. G., Chopp, M., et al. (2017). Treatment of traumatic brain injury in rats with N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *Journal of Neurosurgery*, 126(3), 782-795.
<https://doi.org/10.3171/2016.3.JNS152699>
- Zhang, Z. G., & Chopp, M. (2009). Neurorestorative therapies for stroke: Underlying mechanisms and translation to the clinic. *Lancet Neurology*, 8(5), 491-500.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70061-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70061-4)
- Zhang, Z. X., Guan, L. X., Zhang, K., Zhang, Q., & Dai, L. J. (2008). A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury. *Cytotherapy*, 10(2), 134-139.
<https://doi.org/10.1080/14653240701883061>
- Zhou, Y., Sun, Y., He, P., Xiong, Q., Kang, J., Tang, Y., Feng, Z., & Dong, X. (2023). The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for patients with minimally conscious state: A sham-controlled randomized double-blind clinical trial. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1323079.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1323079>