

Literature Review: Efek Neuroprotektif Ekstrak Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*) Model *In vivo* Cedera Otak

Afifah Allisya¹, Adhindha Amalia^{1*}, Muyassarah Salsabila¹

*Laboratorium Farmakologi-Toksikologi, Universitas Lambung Mangkurat
Jalan Jenderal Ahmad Yani Km. 36 Banjarbaru Kal-Sel 70714
Koresponden e-mail: 2311015220027@mhs.ulm.ac.id.*

Abstrak

*Traumatic Brain Injury (TBI) menjadi masalah kesehatan global dengan angka morbiditas dan mortalitas tinggi, terutama pada usia produktif. Pilihan terapi neuroprotektif yang efektif masih terbatas. *Moringa oleifera* mengandung senyawa bioaktif dengan potensi antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptotik. Literature review ini menganalisis efek neuroprotektif ekstrak *Moringa oleifera* pada model *in vivo* cedera otak dengan fokus pada ekspresi caspase-3 sebagai biomarker apoptosis. Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Wiley, dan Elsevier untuk artikel berbahasa Inggris periode 2015–2025 menggunakan kata kunci terkait. Seleksi dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, serta risiko bias dinilai menggunakan SYRCLE's *Risk of Bias*. Enam studi memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis. Ekstrak daun, biji, dan minyak *Moringa oleifera* menurunkan stres oksidatif, respon inflamasi, dan ekspresi caspase-3. Pemberian ekstrak memperbaiki fungsi kognitif dan perilaku pada hewan uji. *Moringa oleifera* berpotensi sebagai agen neuroprotektif pada TBI, namun penelitian lanjutan dan uji klinis pada manusia diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.*

Kata Kunci: Ekstrak, *Moringa oleifera*, Neuroprotektif, *In vivo*, Cedera Otak.

Abstract

*[Literature Review: Neuroprotective Effects of Moringa Plant Extract (*Moringa oleifera*) in an *In vivo* Brain Injury Model].*

*Traumatic brain injury (TBI) is a global health issue with high morbidity and mortality rates, especially in the productive age group. Effective neuroprotective therapies remain limited. *Moringa oleifera* contains bioactive compounds with antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic potential. This literature review analyzes the neuroprotective effects of *Moringa oleifera* extracts in *in vivo* brain injury models, focusing on caspase-3 expression as a biomarker of apoptosis. Literature search was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Wiley, and Elsevier for English-language articles published between 2015 and 2025, with relevant keywords. Studies were selected based on inclusion and exclusion criteria, and risk of bias was assessed using SYRCLE's *Risk of Bias*. Six studies met the inclusion criteria and were analyzed. *Moringa oleifera* leaf, seed, and oil extracts reduced oxidative stress, inflammatory responses, and caspase-3 expression. Extract administration improved cognitive and behavioral functions in animal models. *Moringa oleifera* shows promise as a neuroprotective agent in TBI, but further research and clinical trials in humans are needed to confirm its efficacy and safety.*

Keywords: Extract, *Moringa oleifera*, Neuroprotective, *In vivo*, Brain Injury.

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik atau TBI (*Traumatic Brain Injury*) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang signifikan, dengan tingkat morbiditas dan motilitas yang cukup tinggi terutama pada usia produktif. Hasil hipotesa dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa cedera otak traumatik akan menjadi penyebab utama kecacatan, malfungsi, bahkan kematian di mendatang [1]. Biaya besar yang dibutuhkan dalam manajemen klinis cedera otak traumatik menjadi salah satu permasalahan dengan angka prevalensi yang tinggi di beberapa bagian dunia [2]. Data global terkini dari meta-analisis komprehensif yang menganalisis studi-studi di Ethiopia melaporkan bahwa prevalensi TBI pada kasus trauma mencapai 30,5%. Kelompok usia muda (15-44 tahun) merupakan kelompok yang paling rentan dengan dominasi jenis kelamin laki-laki (77,9%). Mayoritas kasus TBI dikategorikan ringan (57%), namun angka kematian yang dilaporkan tetap signifikan, yaitu 12% [3]. Studi profil pasien di RSUP Prof. Dr. I. G. N. G. Ngoerah, Bali, Indonesia, pada periode tahun 2023 dengan 467 sampel pasien TBI, melaporkan bahwa sebanyak 56,5% kasus merupakan cedera kepala ringan (GCS 14-15), 81,6% pasien menunjukkan perdarahan intrakranial dengan jenis perdarahan campuran yang paling banyak (38,8%). Distribusi jenis kelamin didominasi oleh laki-laki (74,3%) dan kelompok usia produktif 21-40 tahun (39,2%). Angka mortalitas di rumah sakit ini dilaporkan sebesar 22,7% yang menyoroti tingginya beban klinis dan urgensi penanganan efektif [1].

TBI secara umum dapat dikategorikan berdasarkan patofisiologi, etiologi, tingkat keparahan, dan respon neuron serta fisiologis tubuh [4]. TBI berdasarkan mekanisme fisiknya dapat terbagi menjadi cedera kepala tertutup, cedera penetrasi, dan cedera akibat ledakan klinis TBI. Cedera kepala tertutup (*closed head injury*) disebabkan

benturan benda tumpul tanpa menembus tulang tengkorak, umumnya terjadi dalam kecelakaan dan berpotensi menyebabkan kerusakan otak yang parah. Cedera penetrasi (*penetrating injury*) terjadi ketika benda asing menembus tengkorak dan masuk ke dalam jaringan otak, menyebabkan kavitasi, perdarahan intrakranial, dan risiko komplikasi, seperti gagal napas [2].

Cedera akibat ledakan (*blast-injury mechanism*) relatif jarang namun sangat fatal. Gelombang kejut yang abnormal menyebabkan otak mengalami kompresi dan memicu pelepasan neurotransmitter secara masif. Lonjakan energi yang tidak terkendali ke parenkim otak berpotensi menyebabkan syok dan deformasi otak [2].

Penelitian terkait efek neuroprotektif tanaman herbal pada kondisi TBI dalam beberapa dekade terakhir memiliki minat yang tinggi di kalangan saintis, mengingat angka kejadian yang selalu meningkat setiap saat menyebabkan kondisi ini memiliki urgensi tersendiri. Minat terhadap penggunaan agen herbal sebagai terapi komplementer dalam menangani gangguan neurologis juga merupakan salah satu acuan saintis pada zaman ini. Agen herbal dinilai memiliki potensi efek antioksidan, antiinflamasi, serta antiapoptotik yang dapat berperan dalam mitigasi kerusakan otak pasca trauma [4]. Tanaman yang menarik perhatian dalam bidang neurofarmakologi adalah *Moringa oleifera*, tanaman tropis yang dikenal luas di Indonesia sebagai kelor.

Tanaman *Moringa oleifera* di berbagai daerah memiliki beragam nama, seperti kelor di Jawa, Sunda, Bali, dan Lampung; maronggih di Madura; moltong di Flores; keloro di Bugis; ongge di Bima; murong atau barunggai di Sumatera; serta hau fo di Timur. *Moringa oleifera* merupakan spesies dari keluarga monogenerik

Moringaceae yang paling banyak dibudidayakan yang berasal dari wilayah India Sub-Himalaya, Pakistan, Bangladesh, dan Afghanistan. Tanaman ini, yang tumbuh dengan cepat, telah digunakan sejak zaman Romawi kuno, Yunani, dan Mesir, dan hingga kini banyak dibudidayakan serta telah menjadi tanaman yang tersebar alami di daerah tropis [5].

Tanaman kelor berupa pohon yang dapat tumbuh hingga 12 m dengan diameter sekitar 30 cm serta memiliki kayu lunak berkualitas rendah. Daunnya majemuk menyirip tidak sempurna, berukuran kecil, berbentuk telur, berwarna hijau hingga hijau kecokelatan, dengan panjang 1–3 cm dan tepi rata. Kulit akar beraroma tajam dan pedas, berwarna kuning pucat dengan garis halus melintang, sedangkan akarnya tidak keras dan berbentuk tidak beraturan. Tanaman ini tumbuh optimal hingga ketinggian 1.000 mdpl pada berbagai jenis tanah, kecuali tanah liat berat, dengan pH netral hingga sedikit asam [5].

Tanaman ini dikenal karena berbagai manfaatnya, terutama sebagai sumber gizi dan obat-obatan tradisional, dengan daun yang kaya akan vitamin dan mineral.

Moringa oleifera kaya akan kandungan senyawa bioaktif, seperti flavonoid, polifenol, vitamin C, dan asam fenolat yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan kuat. Studi terkait melaporkan bahwa ekstrak *Moringa oleifera* menunjukkan efek neuroprotektif melalui penghambatan stres oksidatif, modulasi respon inflamasi, dan proteksi terhadap kematian sel neuron [6]. Riset terkait efek farmakologis *Moringa oleifera* sudah cukup luas, namun studi mengenai efek spesifiknya dalam menekan turunnya angka kejadian cedera otak pada model *in vivo* TBI masih terbatas. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulisan *literature review* ini bertujuan untuk menganalisis

efek neuroprotektif ekstrak *Moringa oleifera* pada model *in vivo* cedera otak hewan uji dengan menilai ekspresi caspase-3 sebagai biomarker. Diharapkan hasil penulisan ini dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan alternatif terapi neuroprotektif berbasis bahan alam yang efektif dan aman untuk penanganan cedera otak traumatik.

TUJUAN

Tujuan umum dari penulisan riset ini adalah menelaah dan menganalisis secara sistematis bukti ilmiah mengenai efek neuroprotektif ekstrak *Moringa oleifera* pada model *in vivo* cedera otak, berdasarkan hasil penelitian eksperimental yang telah dipublikasikan. Tujuan khusus lainnya adalah mengidentifikasi hubungan dosis, durasi pemberian, dan efektivitas ekstrak dalam memberikan perlindungan terhadap kerusakan jaringan otak serta mengevaluasi keterbatasan penelitian yang ada. *Output* yang dirasakan berupa hasil identifikasi jenis ekstrak *M. oleifera* (daun, biji, atau minyak) yang digunakan, efek ekstrak *M. oleifera* terhadap parameter neurologis, dan mekanisme neuroprotektif ekstrak *M. oleifera*.

METODE

PENGUMPULAN DATA

Metode penulisan *literature review* ini menggunakan analisis kualitatif deskriptif untuk mengkaji dan menganalisis topik yang relevan dengan bidang studi. Analisis dilakukan dengan cara mengumpulkan data yang diinginkan menggunakan database elektronik berupa Google Scholar, Pubmed, Science Direct, Wiley Online Library, dan Elsevier. Kata pencarian yang digunakan berupa "*Neuroprotective*," "*Moringa oleifera*," "*Model In vivo*," "*Cedera Otak*," dan "*Traumatic Brain Injury*." Pengumpulan data melibatkan analisis PICO (Gambar 1) dan ekstraksi data berdasarkan PRIMA (Tabel 1).

Tabel 1 Tabel Ekstraksi Data PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Title
ABSTRACT			
Abstract	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Abstract
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Introduction
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Introduction
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Inclusion / exclusion criteria
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	NA
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Search strategy
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	NA
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Data collection methods
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect. were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	NA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Data items	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	NA
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Study risk of bias
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	NA
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	NA
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	NA
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	NA
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	NA
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	NA
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	NA

RESULTS

Section and	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Results of data collection
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why	Results of data collection
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	NA
Risk of bias in	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Study risk of bias
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	NA
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Results of data collection
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	NA
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	NA
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	NA

Section and	Item #	Checklist item	Location where item is reported
DISCUSSION			
Discus- sion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Discus- sion
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the re- view.	Discus- sion
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Discus- sion
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Discus- sion
OTHER INFORMATION			
Regis- tration and pro- tocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the re-	NA
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	NA
	24c	Describe and explain any amendments to information pro- vided at registration or in the protocol.	NA
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	NA
Com- peting interests	26	Declare any competing interests of review authors.	NA
Availa- bility of data, code and oth- er mate- rials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; da- ta extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	NA

KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI



Gambar 1 Bentuk Analisis Pico (A). *Population*: Hewan Uji Model *In vivo* Dengan Cedera Otak Buatan Atau Jenis Induksi (B). *Intervention*: Ekstrak Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*) (C). *Comparison*: Kelompok Kontrol Negatif Dan Kelompok Kontrol Positif (D). *Outcome*: Efek Neuroprotektif

Studi *literature review* ini di pilih berdasarkan beberapa kriteria, diantaranya studi yang dipublikasikan berskala internasional; studi yang terlibat berada pada rentang 10 tahun terakhir; ditulis dengan bahasa Inggris, studi yang dilakukan berfokus pada efek neuroprotektif dari ekstrak tanaman *Moringa oleifera*, meliputi anti-inflamasi, anti-apoptotik, modulasi neurotransmitter; serta studi yang dilakukan secara *in vivo* dengan cedera otak buatan atau induksi. Kriteria eksklusi melibatkan studi yang dipublikasikan tidak berbahasa Inggris, studi tidak berfokus pada efek neuroprotektif, studi tidak disertakan dengan metode dan hasil yang rinci, serta *meta-analysis*.

ANALISIS DATA

Analisis data dilakukan dengan cara mengidentifikasi dan menganalisis data yang relevan dari studi-studi yang terklasifikasi sebagai kriteria inklusi. Data yang dianalisis meliputi karakteristik studi, karakteristik populasi, intervensi yang digunakan, dan *outcome* atau *output* yang diharapkan. Tahap selanjutnya dilakukan penilaian kualitas metodologis dan risiko

bias pada setiap studi yang terpilih menggunakan SYRCLE's *Risk of Bias (Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation)* untuk studi eksperimental pada hewan. Studi dengan risiko bias yang tinggi tidak dikeluarkan namun didiskusikan sebagai faktor yang dapat mempengaruhi interpretasi hasil. Data yang telah diperoleh akan diekstraksi dan dibandingkan untuk analisis hasil lebih lanjut. Seluruh studi yang disertakan dalam *review* ini dievaluasi pernyataan etiknya, hanya studi yang menyebutkan telah mendapatkan persetujuan dari komite etik dan mengikuti pedoman nasional atau internasional untuk perawatan dan penggunaan hewan laboratorium.

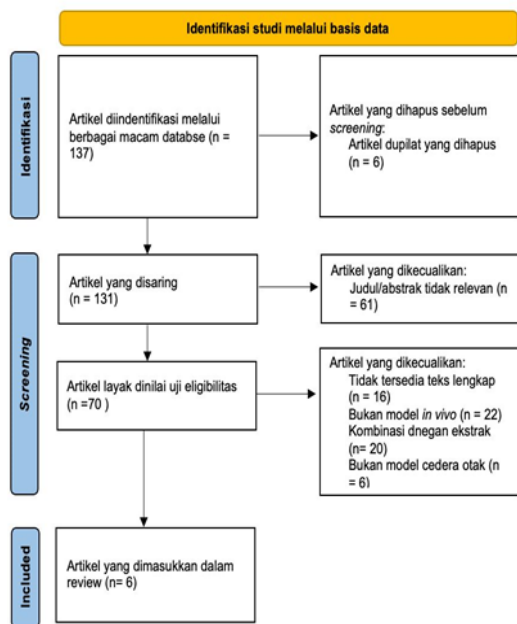
HASIL

HASIL PENGUMPULAN DATA

Hasil pencarian literatur menggunakan PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan kata kunci "*Neuroprotective*," "*Moringa oleifera*," "*Model In Vivo*," "*Cedera Otak*," dan "*Traumatic Brain Injury*". Artikel yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025 dipertimbangkan. Hasil pencarian awal memperoleh total 137 artikel dari berbagai basis data. Penghapusan duplikasi sebanyak 6 artikel menghasilkan 131 artikel untuk tahap penyaringan. Penyaringan judul dan abstrak mengeliminasi 61 artikel karena tidak relevan (bukan penelitian *in vivo*, berupa kombinasi dengan tanaman lain, tidak meneliti cedera otak, atau tidak tersedia *full-text*), sehingga tersisa 70 artikel untuk tahap penilaian kelayakan. Evaluasi *full-text* dilakukan terhadap 70 artikel. Sebanyak 48 artikel dikeluarkan dengan alasan tidak tersedia *full-text* (12 artikel), bukan model *in vivo* (18 artikel), kombinasi dengan ekstrak lain (16 artikel), dan bukan model cedera otak (2 artikel). Tahap ini menghasilkan 22 artikel yang memenuhi syarat dasar.

Seleksi lanjutan mengeliminasi 16 artikel karena kualitas metodologi rendah, data

hasil tidak lengkap, atau risiko bias tinggi. Jumlah akhir artikel yang diinklusi dalam review ini adalah 6 artikel. Visualisasi alur pemilihan jurnal ditampilkan dalam diagram PRISMA untuk memperjelas proses seleksi artikel (Gambar 2).

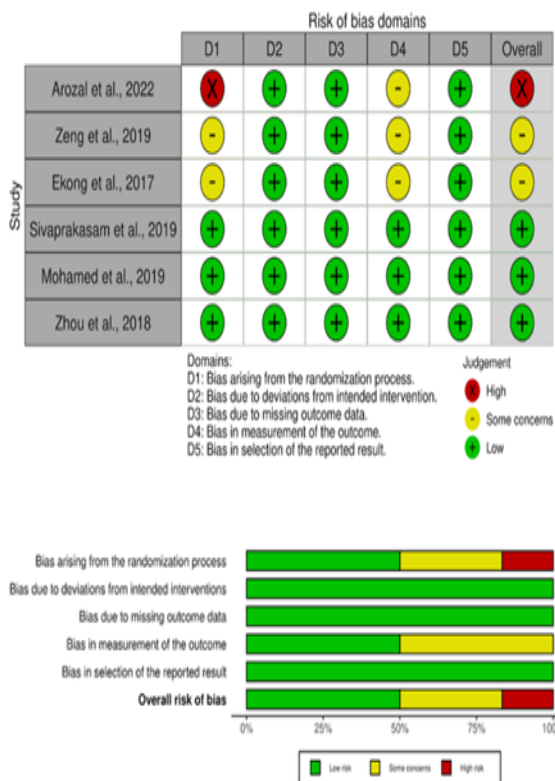


Gambar 2 Diagram PRISMA Hasil Pengumpulan Data

RISK OF BIAS STUDI INKLUSI

Studi yang dimasukkan memiliki risiko bias yang bervariasi, jumlah 2 dari total 6 studi memiliki beberapa kekhawatiran dalam penilaian Risiko Bias secara keseluruhan, sementara jumlah 1 studi memiliki risiko tinggi dan 3 studi lainnya memiliki risiko rendah. Studi yang dimasukkan menunjukkan variasi risiko, jumlah 5 dari total 6 studi memiliki risiko rendah dalam penilaian risiko bias pada data hasil yang tidak lengkap. Sebanyak 4 dari total 6 studi menunjukkan beberapa kekhawatiran dalam metode randomisasi sampel. Terdapat 2 dari total 6 studi memiliki bias lainnya, studi yang dilaporkan oleh Arozal *et al* (2022) menunjukkan ketidakseimbangan signifikan pada proses randomisasi yang dapat mempengaruhi perbandingan antara kelompok kontrol dan intervensi, sementara

studi yang dilaporkan oleh Zeng *et al* (2019) tidak melaporkan prosedur blinding secara memadai pada pengukuran outcome, sehingga berpotensi menimbulkan bias pengamatan (Gambar 3).



Gambar 3 Hasil Penilaian Risk of Bias

Karakteristik dari Studi Inklusi

Enam studi yang dimasukkan merupakan studi primer yang berfokus pada efek neuroprotektif ekstrak *Moringa oleifera* dalam model cedera otak *in vivo*. Semua studi melaporkan intervensi berupa ekstrak daun dan biji *Moringa oleifera* serta hasil berupa peningkatan fungsi kognitif dan perilaku, dimediasi melalui penurunan stres oksidatif, penghambatan respon inflamasi, dan penghambatan apoptosis neuron. Detail lengkap karakteristik studi inklusi disajikan dalam (Tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik dari Studi Inklusi

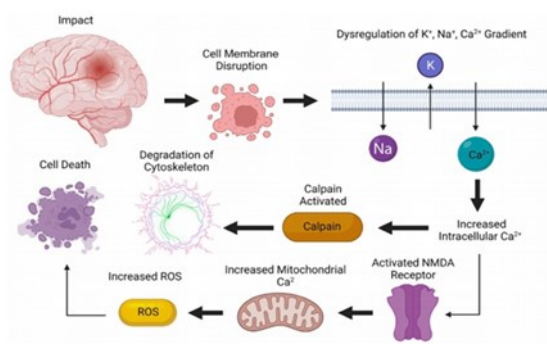
Nama Peneliti	Nama Jurnal	Jenis Ekstrak	Model Cedera Otak <i>In vivo</i>	Efek Neuroprotektif	Metode Analisis
Arozal <i>et al.</i> , 2022	<i>Effects of Moringa oleifera in Two Independents Formulation and as Neuroprotective Agent Against Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice</i>	Ekstrak daun <i>Moringa oleifera</i> dan minyak <i>Moringa oleifera</i>	Kerusakan memori dengan induksi <i>scopolamine</i>	Stres oksidatif, aktivitas kolinergik, reaksi inflamasi, dan penanda neurogenesis	Analisis statistik berupa <i>Y-Maze Test</i> , dan <i>NOR Test</i> , serta <i>Imunoblotting</i> , analisis fitokimia senyawa
Zeng <i>et al.</i> , 2019	<i>Moringa oleifera Seed Extract Protects Against Brain Damage in both The Acute and Delayed Stages of Ischemic Stroke Neuroprotective Effect of Moringa oleifera Leaf Extract on Aluminium-Induced Temporal Cortical Degeneration</i>	Ekstrak biji <i>Moringa oleifera</i>	Induksi media oklusi arteri serebral (MCAO) dengan teknik filamen intralumina	Aktivitas hewan uji, motilitas, dan mortalitas	Analisis statistik berupa uji <i>One Way ANOVA</i> dan <i>Two Way ANOVA</i> , serta <i>Bonferroni's post hoc tests</i>
Ekong <i>et al.</i> , 2017	<i>Attenuation of Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammatory Events in BV-2 Microglial Cells by Moringa oleifera Leaf Extract</i>	Ekstrak daun <i>Moringa oleifera</i>	Degenerasi korteks temporal dengan induksi aluminium	LD50, observasi histomorfologi, dan perubahan BB	Analisis statistik berupa uji <i>One Way ANOVA</i> dan <i>Tukey's post hoc tests</i>
Sivaprakasam <i>et al.</i> , 2019	<i>Attenuation of Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammatory Events in BV-2 Microglial Cells by Moringa oleifera Leaf Extract</i>	Ekstrak daun <i>Moringa oleifera</i>	Induksi lipopolisakarida pada sel BV-2	Ekspresi iNOS, COX-2, I κ B- α , dan β -actin	ELISA <i>kit tests</i> , dan kromatografi densitometri

Nama Peneliti	Nama Jurnal	Jenis Ekstrak	Model Cedera Otak <i>In vivo</i>	Efek Neuroprotektif	Metode Analisis
Mohamed <i>et al.</i> , 2019	<i>Moringa oleifera Extract Attenuates The CoCl₂ Induced Hypoxia of Rat's Brain: Expression Pattern of HIF-1α, NF-κB, MAO and EPO</i>	Ekstrak etanol daun <i>Moringa oleifera</i>	Induksi hipoksia CoCl ₂ dengan media oklusi arteri serebral (MCAO)	Mortalitas, kebiasaan abnormal	Kromatografi Gas, Spektrofotometri Massa. Analisis statistik berupa <i>one Way ANOVA</i>
Zhou <i>et al.</i> , 2018	<i>Moringa oleifera Seed Extract Alleviates Scopolamine-Induced Learning and Memory Impairment in Mice</i>	Ekstrak biji <i>Moringa oleifera</i>	Kerusakan memori dengan induksi <i>scopolamine</i>	Perubahan BB, kemampuan memori	Analisis statistik berupa uji <i>One Way ANOVA</i> dan <i>Two Way ANOVA</i> , serta <i>Bonferroni's post hoc tests</i> . Analisis lainnya berupa <i>step-down tests</i> , <i>step-through tests</i> , <i>Morris water maze tests</i> , dan <i>Western blot analysis</i>

PEMBAHASAN

Tinjauan literatur ini dirancang untuk mengevaluasi efek neuroprotektif dari ekstrak *Moringa oleifera* pada model *in vivo* cedera otak pada hewan uji, dengan fokus pada penilaian ekspresi zat kimiawi sebagai penanda biologis. Hasil dari penulisan ini diharapkan dapat mendukung pengembangan opsi terapi neuroprotektif berbasis bahan alami yang efektif dan aman guna menangani cedera otak traumatik. Cedera otak traumatik (*Traumatic Brain Injuries*) terbagi menjadi dua fase, yaitu cedera primer akut dan cedera sekunder tertunda [4]. Fase primer muncul saat benturan yang merusak membran sel hingga memicu disregulasi gradien konsentrasi dari elektrolit [6]. Kalsium kemudian mengaktifkan reseptor

N-metil-D-aspartat (NMDA) yang dapat menimbulkan depolarisasi sel serta peningkatan kadar kalsium mitokondria [7]. Kondisi ini memicu penumpukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang berakhir pada kematian sel. Perubahan metabolisme oksidatif menghasilkan produksi laktat, asidosis, dan edema [10]. Fase sekunder ditandai oleh kerusakan *blood brain barrier* (BBB), aktivasi neuroinflamasi, eksitotoksitas, stres oksidatif, apoptosis, dan disfungsi mitokondria yang memperburuk cedera [11]. Peningkatan regulasi aquaporin 1 (AQP1) dan aquaporin 4 (AQP4) pada sel endotel disertai penurunan protein *tight junction* berkontribusi pada gangguan BBB. Produksi metalloproteinase (MMP) dan ROS semakin merusak BBB [10].



Gambar 4 Patofisiologi Cedera Otak Traumatik [10].

TBI secara umum dapat dikategorikan berdasarkan patofisiologi, etiologi, tingkat keparahan, dan respon neuron serta fisiologis tubuh [11]. TBI berdasarkan mekanisme fisiknya dapat terbagi menjadi tiga macam, yaitu cedera kepala tertutup, cedera penetrasi, dan cedera akibat ledakan klinis TBI. Cedera kepala tertutup umumnya dapat disebabkan oleh cedera ringan akibat kecelakaan, namun berpotensi mematikan dalam jangka panjang, beberapa merupakan kecelakaan diantaranya kerja dan kecelakaan saat berlalu lintas. Kondisi cedera kepala tertutup dominan dialami oleh masyarakat sipil. Kontak dengan benda tumpul dan kompresi yang kuat menyebabkan TBI tingkat lanjut yang parah [2]. Cedera penetrasi memiliki beberapa kemiripan dengan cedera otak tertutup, namun pada kondisi ini cedera didominasi akibat adanya kontak dengan benda asing yang bergerak masuk menuju tengkorak dan melintas ke bagian parenkim otak [78]. Invasi yang cepat pada benda asing menyebabkan adanya kavitas atau rongga di dalam otak yang dapat menyebabkan perdarahan intrakranial. Komplikasi medis akut juga dapat ditimbulkan akibat adanya kavitas dan kerusakan otak dalam, seperti gagal nafas, pneumonitis, hipotonia, bahkan kebocoran cairan serebrospinal [2]. TBI akibat ledakan klinis memiliki frekuensi kejadian yang lebih minim, namun dapat berdampak pada kematian yang serius [9]. Otak pada situasi ini akan menerima rangsangan dari gelombang

kejut abnormal disertai daya kompresi, sehingga neurotransmitter otak akan memberikan sinyal pengeluaran sebagian besar energi ke arah parenkim otak [10]. Lonjakan energi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan *shock* dan deformasi otak [2]. Patofisiologi dari TBI dapat dilihat pada (Gambar 4).

Analisis terhadap enam penelitian yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa ekstrak *Moringa oleifera* memiliki potensi efek neuroprotektif signifikan pada berbagai model cedera otak *in vivo*. Jenis ekstrak yang digunakan mencakup ekstrak daun, biji, dan minyak *Moringa oleifera*, sedangkan model cedera otak meliputi induksi *scopolamine*, *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO), induksi aluminium, dan hipoksia akibat CoCl_2 . Seluruh penelitian yang direview melaporkan bahwa pemberian ekstrak *Moringa oleifera* mampu menurunkan stres oksidatif melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan endogen, seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx), serta menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) sebagai penanda kerusakan lipid akibat radikal bebas



Gambar 5 Penggolongan Cedera Otak Traumatik [3].

Moringa oleifera tidak hanya memiliki efek antioksidan, tetapi juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi melalui penurunan ekspresi iNOS dan COX-2, dua enzim proinflamasi utama yang berperan dalam respons neuro inflamasi pasca cedera otak [11]. Aktivitas ini disertai penurunan ekspresi *caspase-3* sebagai penanda utama

apoptosis neuron serta peningkatan ekspresi protein anti-apoptotik Bcl-2 [16]. Efek neuroprotektif tersebut mendukung perbaikan fungsi kognitif dan perilaku pada hewan uji, mencakup perbaikan memori spasial, aktivitas motorik, serta kemampuan belajar dan mengingat [12]. Salah satu temuan paling konsisten di antara studi yang diulas adalah kemampuan *Moringa oleifera* dalam meregulasi protein penanda apoptosis, terutama Caspase-3. Zeng *et al.* (2019) dan Mohamed *et al.* (2019) melaporkan penurunan ekspresi Caspase-3 yang signifikan pada model iskemia dan hipoksia. Secara kritis, penurunan apoptosis ini tidak berdiri sendiri melainkan berkaitan dengan penguatan faktor neurotropik. Zeng *et al.* (2019) membuktikan bahwa ekstrak biji *Moringa oleifera* (*Moringa oleifera seed extract*) meningkatkan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yang berperan penting dalam kelangsungan hidup neuron *post-stroke* [19] [23].

Variasi jalur pensinyalan ditemukan pada studi Zhou *et al.* (2018) dan Arozal *et al.* (2022). Zhou mengungkapkan bahwa efek anti-amnesia ekstrak biji *Moringa oleifera* (dimediasi melalui aktivasi jalur Akt/ERK1/2/CREB di hipokampus yang merupakan jalur utama dalam plastisitas sinaptik [21]. Sementara itu, Arozal *et al.* (2022) yang menggunakan model induksi skopolamin menemukan bahwa minyak biji MO lebih unggul dalam memodulasi reseptor TrkB (reseptor afinitas tinggi untuk BDNF) dibandingkan ekstrak airnya [18]. Perbandingan ini menunjukkan bahwa meskipun bagian tanaman yang berbeda digunakan, *Moringa oleifera* memiliki konsistensi dalam menjaga integritas neuron melalui jalur pensinyalan yang saling mendukung.

Seluruh literatur memberikan dukungan kuat bahwa *Moringa oleifera* adalah agen antioksidan yang tangguh. Penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA), yaitu penanda peroksidasi lipid— telah dilaporkan secara luas. Namun, studi

Raza *et al.* (2024) memberikan kedalaman analisis baru dengan mengungkapkan keterlibatan jalur Nrf2/HO-1 pada model neurotoksisitas rotenone [22]. Hal ini melengkapi studi Ekong *et al.* (2017) yang sebelumnya hanya mengamati perbaikan histomorfologi korteks temporal tanpa merinci mekanisme molekulernya [20].

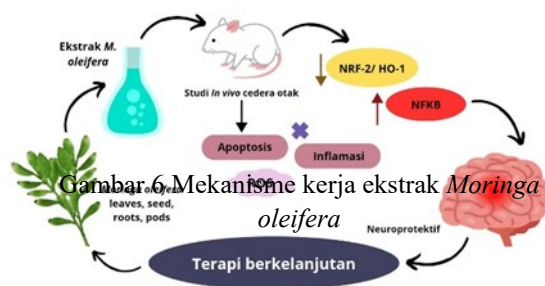
Aktivasi Nrf2 oleh senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* (seperti quercetin dan kaempferol) memicu transkripsi enzim antioksidan endogen seperti SOD, CAT, dan GPx. Bukti ini sangat konsisten dengan temuan Arozal *et al.* (2022) yang menunjukkan peningkatan kapasitas antioksidan total (TAOC) serum. Hal ini secara kritis membuktikan bahwa *Moringa oleifera* tidak hanya menetralkan radikal bebas secara langsung, tetapi juga memicu sistem pertahanan seluler tubuh sendiri untuk melawan stres oksidatif jangka panjang [18].

Neuroinflamasi adalah pemicu utama fase sekunder cedera otak yang memperburuk edema dan kematian sel. Mohamed *et al.* (2019) melaporkan bahwa *Moringa oleifera* secara signifikan menghambat ekspresi NF- κ B dan HIF-1 α pada kondisi hipoksia. Penurunan NF- κ B ini berdampak pada berkurangnya mediator pro-inflamasi seperti iNOS, COX-2, serta penanda aktivasi glia seperti GFAP (astroglia) dan CD68 (mikroglia) [23].

Hal yang menjadi perhatian adalah terdapat variasi dalam respon inflamasi berdasarkan jenis ekstrak. Arozal *et al.* (2024) mencatat bahwa formulasi yang berbeda (minyak vs ekstrak air) memberikan dampak yang bervariasi pada ekspresi sitokin. Namun, secara keseluruhan, data menunjukkan bahwa *Moringa oleifera* mampu mempertahankan integritas BBB dengan menekan peradangan kronis [18]. Hal ini didukung oleh temuan Raza *et al.* (2024) yang menunjukkan penurunan sitokin pro-inflamasi secara sistemik, yang mencegah infiltrasi sel imun ke dalam parenkim otak yang cedera [22].

Terdapat variasi dalam protokol pengobatan yang perlu diperhatikan, di mana dosis *Moringa oleifera* pada rentang dosis 300–500 mg/kg adalah yang paling efektif. Zeng *et al.* (2019) secara spesifik menemukan bahwa dosis 500 mg/kg memberikan perlindungan maksimal pada stroke akut. Hal menyangkut waktu pemberian dan jendela terapi, pada salah satu temuan krusial dari Zeng *et al.* (2019) menunjukkan bahwa *Moringa oleifera* masih efektif jika diberikan hingga 4 jam setelah reperfusi (pada kasus stroke), yang memberikan implikasi klinis penting untuk pengobatan darurat [19]. Ekstrak daun cenderung lebih kuat dalam aktivitas anti-inflamasi dan perlindungan terhadap toksisitas kimia, sedangkan ekstrak/minyak biji menunjukkan keunggulan pada fungsi kognitif, memori, dan regulasi faktor neurotropik.

Dari aspek keamanan, studi Ekong *et al.* (2017) memberikan basis bukti yang kuat dengan nilai LD50 > 5000 mg/kg, menunjukkan bahwa *Moringa oleifera* sangat aman dikonsumsi. Secara histopatologi, pemberian *Moringa oleifera* terbukti mampu mencegah pembentukan neuron piknotik (sel mati), vakuolisasi, dan kongesti vaskuler. Perbaikan fisik struktur jaringan otak ini selaras dengan perbaikan perilaku motorik dan memori yang diamati pada studi yang dianalisis [20].



SIMPULAN

Moringa oleifera menunjukkan potensi neuroprotektif yang signifikan pada berbagai model cedera otak *in vivo* melalui sinergi mekanisme antioksidan (jalur Nrf2/HO-1), antiinflamasi (jalur NF- κ B), dan antiapoptotik (jalur Caspase-3/BDNF). Aktivitas biologis ini, yang didorong oleh

kandungan senyawa flavonoid dan polifenol, terbukti mampu memperbaiki fungsi kognitif, memori, serta integritas struktural neuron pasca-cedera.

Meskipun demikian, tinjauan ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain jumlah literatur yang diulas masih sangat terbatas (enam studi utama) serta adanya heterogenitas yang tinggi terkait bagian tanaman yang digunakan (daun, biji, atau minyak), variasi dosis, dan metode ekstraksi antar penelitian. Seluruh bukti saat ini masih terbatas pada model hewan uji, diperlukan standarisasi sediaan dan uji klinis pada manusia untuk memastikan efikasi serta keamanan penggunaan *Moringa oleifera* sebagai agen terapi neuroprotektif yang valid dalam praktik medis saraf di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Apt. Deni Setiawan, M.Clin.Pharm., selaku dosen pembimbing kami, yang telah memberikan bimbingan, dukungan, dan motivasi yang tak ternilai selama proses penyusunan penelitian ini. Kehadiran beliau memberikan arahan yang jelas dan inspirasi yang mendalam, sehingga kami dapat menyelesaikan karya ini dengan baik. Terima kasih juga atas kesabaran dan waktu yang telah dicurahkan untuk mendampingi kami dalam setiap tahap penelitian. Semoga kontribusi beliau senantiasa mendapatkan keberkahan dan manfaat yang besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maas AIR, Menon DK, David Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, *et al.* Traumatic Brain Injury: Integrated Approaches to Improve Prevention, Clinical Care, and Research. *Lancet Neurol* 2017;16:987–1048.
2. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front*

- Cell Neurosci 2019;13.
3. Molla YD, Alemu HT. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Mechanisms, and Outcomes. *PLoS One* 2025;20.
4. Djuardi Y, *et al.* Potensi Tanaman Obat sebagai Agen Neuroprotektif pada Penyakit Neurologis. *J Herb Med.* 2022;11:205–218.
5. Wahyudi I, Nurhaedah M. Ragam Manfaat Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) bagi Masyarakat. *Info Teknis EBONI* 2017;14:63-75.
6. Vergara-Jimenez M, *et al.* Nutritional and Therapeutic Potential of *Moringa oleifera*: An Overview. *Front Pharmacol.* 2017;8:570–576.
7. Fesharaki-Zadeh A, Datta D. An Overview of Preclinical Models of Traumatic Brain Injury (TBI): Relevance to Pathophysiological Mechanisms. *Front Cell Neurosci* 2024;18.
8. Qin D, Wang J, Le A, Wang TJ, Chen X, Wang J. Traumatic Brain Injury: Ultrastructural Features in Neuronal Ferroptosis, Glial Cell Activation and Polarization, and Blood–Brain Barrier Breakdown. *Cells* 2021;10.
9. Kang G, Moo EK, Banton R, Petel OE, Harris AR. Cellular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *Npj Biological Physics and Mechanics* 2025;2.
10. Liu Y, Chen X, Zhao Y, Li W. Neuroprotective Effects of *Moringa oleifera* Extracts: Potential Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Ethnopharmacol.* 2022;289:1–20.
11. Simon DW, *et al.* Apoptosis in the Central Nervous System: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Neurotrauma.* 2000;17:857–870.
12. Andini PW, Yugo MR, Yunus RE, Prawiharjo P. Rangkaian Kasus Cedera Otak Penetrasi: Patomekanisme, Implikasi Klinis, dan Penatalaksanaan dengan Sumber Daya Terbatas. *Neurona.* 2024;40:1–5.
13. Ashley MJ, Hovda DA. *Traumatic Brain Injury Rehabilitation, Treatment, and Case Management*, Fourth Edition. n.d. London: CRC Press; 2017. p. 8-273.
14. Granacher RPJ. *Methods for Clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment* Second Edition. n.d. London: CRC Press; 2007.
15. Permana P, Bagus A, Satyarsa S, Putu D, Wardhana W. Karakteristik Klinis Cedera Otak Traumatik Sedang dan Berat di Rumah Sakit Umum Bangli: Studi Retrospektif Tahun 2024. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. *Medicina* 2025;56:52–7.
16. Azlan A. *Moringa oleifera* Lam.: A Review on Its Phytochemical and Pharmacological Importance. *Nutrients.* 2020;12:1654–1655.
17. Miftahul Jannah DTL, TN. The Effect of *Moringa oleifera*. Lam Leaf Extract on Bcl2 and Bax Expression 2017:61.
18. Arozal W, Safutra MS, Barinda AJ, Hardi H, Dwita NC, Lee HJ. Comparative Neuroprotective Effects of *Moringa oleifera* Seed Oil and Aqueous Extract on Cognitive Functions on a High-Fat, High-Fructose Diet Mice: Focus on Senescence Markers. *Scientific World Journal* 2024;2024.
19. Zeng K, Li Y, Yang W, Ge Y, Xu L, Ren T, *et al.* *Moringa oleifera* Seed Extract Protects Against Brain Damage in Both the Acute and Delayed Stages of Ischemic Stroke. *Experimental Gerontology* 2019 Jul 15;122:99-108.
20. Ekong MB, Ekpo MM, Akpanyung EO, Nwaokonko DU. Neuroprotective Effect of *Moringa Oleifera* Leaf Extract on Aluminium-Induced Temporal Cortical Degeneration. *Metabolic brain Disease* 2017 Oct;32(5):1437-47.

21. Zhou J, Yang WS, Suo DQ, Li Y, Peng L, Xu LX, *et al.* *Moringa oleifera* seed extract alleviates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. *Front Pharmacol* 2018;9.
22. Raza C, Mohsin S, Faheem M, Hanif U, Alkathlan HZ, Shaik MR, Riaz HA, Anjum R, Jurrat H, Khan M. In Vivo Study of *Moringa Oleifera* Seed Extracts as Potential Sources of Neuroprotection Against Rotenone-Induced Neurotoxicity. *Plants*. 2024;13(11):1479.
23. Mohamed AAA, M.M. Metwally M, Khalil SR, Salem GA, Ali HA. *Moringa oleifera* Extract Attenuates the CoCl₂ Induced Hypoxia of Rat's Brain: Expression Pattern of HIF-1 α , NF-kB, MAO and EPO. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2019;109:1688–97.