

**KAJIAN EFEK KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP SISTEM SARAF
PUSAT: *SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE***

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh:

**Nurul Fatimah Maula
17711071**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

**STUDY OF KELOR (*Moringa oleifera*) EFFECT ON CENTRAL NERVOUS
SYSTEM: SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE**

Scientific Writing

Scoping Review

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Nurul Fatimah Maula
17711071**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

**KAJIAN EFEK KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP SISTEM SARAF
PUSAT: SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE**

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

Disusun dan diajukan oleh:

**Nurul Fatimah Maula
17711071**

**Telah diseminarkan tanggal: 30 Mei 2022
dan telah disetujui oleh:**

Penguji

Pembimbing

**dr. Zainuri Sabta Nugraha, M. Sc.
NIK 027110430**

**dr. Kuswati, M. Sc.
NIK 0509067801**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**

**dr. Umatul Khoiriyah, M. Med.Ed., Ph. D
NIK 0407110101**



**Disahkan
Dekan**

**Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes.
NIK 017110409**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Nurul Fatimah Maula
NIM : 17711071
Judul KTi : Kajian Efek Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Sistem Saraf Pusat:
Scoping Review of Preclinical Evidence
Dosen Pembimbing : dr. Kuswati, M. Sc.

Dengan ini menyatakan bahwa:

- Memberi ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).
- Memberi ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.


Yogyakarta, 12 Juni 2022

Dosen Pembimbing



dr. Kuswati, M. Sc.
NIK 0509067801

Yang Menyatakan



Nurul Fatimah Maula
NIM 17711071

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris)	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Halaman Pernyataan	viii
Kata Pengantar.....	ix
Intisari.....	xi
<i>Abstract</i>	xii
Bab I. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	8
1.3 Tujuan <i>Scoping Review</i>	8
1.4 Manfaat	9
Bab II. Metode	10
2.1 Kriteria Artikel.....	10
2.2 Sumber Informasi	10
2.3 Strategi Pencarian	10
2.4 Proses Seleksi Artikel	11
2.5 Ekstraksi Data	12
2.6 Item Data	12
Bab III. Hasil	13
3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti	13
3.2 Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti	14
3.3 Sintesis Hasil	27
Bab IV. Pembahasan.....	52
4.1 <i>Moringa oleifera</i> Mempengaruhi Perilaku	51
4.2 <i>Moringa oliefera</i> Mempengaruhi Kognitif	56
4.3 <i>Moringa oleifera</i> Mempengaruhi Morfologi dan Histomorfologi CNS	57
4.4 <i>Moringa oleifera</i> Mempengaruhi Biomolekul CNS	61
4.5 Keterbatasan Penelitian	75
Bab V. Simpulan dan Saran.....	76
Daftar Pustaka	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan Nutrisi Polong, Daun Segar dan Serbuk Daun Kelor	2
Tabel 2. Kategori Kata Kunci Pencarian Artikel	11

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pohon dan Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	2
Gambar 2. Struktur Sistem Saraf Pusat	7
Gambar 3. Diagram Alir Proses Seleksi Artikel Penelitian	14

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Yogyakarta, 12 Juni 2022

Nurul Fatimah Maula
17711071

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,

Alhamdulillahirabbil'amin, puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah (KTI) yang berjudul “Kajian Efek Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Sistem Saraf Pusat: *Scoping Review of Preclinical Evidence*” dengan lancar. Shalawat teriring salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, teladan kebaikan bagi seluruh umatnya.

Karya tulis ilmiah ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan dalam memperoleh gelar S. Ked. Pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Dengan segala kerendahan hati dan rasa hormat, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung, khususnya kepada:

1. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia saat ini,
2. dr. Linda Rosita, M. Kes., Sp.PK(K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia periode 2018-2022,
3. dr. Umatul Khoiriyah, M. Med.Ed, Ph.D. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,
4. dr. Handayani Dwi Utami, M. Sc., Sp. F. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberi dukungan dan membersamai penulis selama masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,
5. dr. Kuswati, M. Sc. Selaku dosen pembimbing KTI yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis hingga dapat tersusunnya KTI ini,
6. dr. Zainuri Sabta Nugraha, M. Sc. Selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan saran untuk membantu penyempurnaan karya tulis ilmiah ini,
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan ilmu dengan tulus,
8. Kedua orang tua penulis, Bapak Jajuli dan Ibu Suprihatin, yang tiada hentinya memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya kepada penulis,
9. Kakak Faqih Hasan Albana, adik Ulfiati Ummi Sarah, dan adik Muhammad Ali Akbar yang menjadi motivasi penulis selama ini,
10. Para sahabat: Antonia Dian Septiasih, Rifdah Aisy Luthfi, Nadhila Safitri, Siti Nur Annisa Humaedi, Rahmita Adhalina, Nida Zahrotun Nazihah, yang selalu menyemangati penulis,
11. Kawan dan kerabat Dhaktarka Arvesty, Darush Shalihah 9, Rumah Qur'an Jogja Slegab, BQS, Kos Putri Wisma Dewi, yang telah menjadi *support system* penulis selama di Yogyakarta,
12. Keluarga besar penulis yang turut memberikan doa dan dukungan selama masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,
13. Segenap pihak yang telah memberikan dukungan kepada hidup penulis yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, dengan berbesar hati penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan karya tulis ilmiah ini. Penulis juga memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada. Semoga karya tulis ilmiah ini memberikan manfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh.

Yogyakarta, 12 Juni 2022



Nurul Fatimah Maula
17711071

**KAJIAN EFEK KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP SISTEM SARAF
PUSAT: SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE**

Scoping Review

Nurul Fatimah Maula¹, Kuswati²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email: 17711071@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: *Moringa oleifera* atau yang biasa disebut kelor adalah satu tumbuhan yang sangat mudah ditemukan di Indonesia serta memiliki kandungan gizi yang sangat baik. Tujuan review ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari kelor terhadap sistem saraf pusat, yang memiliki fungsi vital dalam kehidupan individu.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* dari penelitian eksperimental terhadap hewan coba. Artikel yang digunakan terbit dari tahun 2011-2021, berupa *original article*, dan dicari melalui 7 *e-database* yaitu PubMed, ScienceDirect, PringerLink, ProQuest, Hindawi, EBSCO, dan *Google Scholar*. Artikel dipilih sesuai dengan alur PRISMA-ScR.

Hasil: 53 artikel digunakan dalam penelitian ini. Hasil yang didapatkan yaitu kelor dapat mempengaruhi tingkat aktivitas *rearing*, *grooming*, *stretch attend posture* (SAP), pergerakan, eksplorasi, perilaku kecemasan, sebagai antidepressan, sedatif, antikonvulsan, meningkatkan performa sensorimotor dan fungsi kognitif. Kelor juga memiliki pengaruh yang beragam terhadap morfologi, histomorfologi, dan biomolekuler sistem saraf pusat.

Kesimpulan: Kelor memiliki pengaruh terhadap berbagai aspek sistem saraf pusat yakni dapat mempengaruhi aktivitas perilaku, kemampuan kognitif, gambaran histomorfologi dan biomolekular jaringan.

STUDY OF KELOR (*Moringa oleifera*) EFFECT ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM: SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE

Scoping Review

Nurul Fatimah Maula¹, Kuswati²

¹Student of the Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Department of Anatomy Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

Email: 17711071@students.uii.ac.id

ABSTRACT

Background: *Moringa oleifera*, commonly called Moringa, is a plant that is very easy to find in Indonesia and has very good nutritional content. The purpose of this review is to determine the effect of Moringa on the central nervous system (CNS).

Method: This study uses a scoping review method from preclinical experimental research. The articles used were published from 2011 to 2021 and searched through 7 e-databases, namely PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, ProQuest, Hindawi, EBSCO, and Google Scholar. Articles are selected according to the PRISMA-ScR flow.

Result: 53 articles were used in this study. The results obtained are that Moringa can affect the level of rearing, grooming, and stretch attend posture (SAP), movement, exploration, anxiety behavior, act as antidepressant, sedative, anticonvulsant, may improve sensorimotor performance and cognitive function. Moringa also has diverse effects on the morphology, histomorphology, and biomolecular of the CNS.

Conclusion: Moringa has an influence on various aspects of the CNS which can affect behavioral activity, cognitive abilities, histomorphological and biomolecular features of tissues.

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kelor (*Moringa oleifera*) adalah tanaman perdu yang mudah sekali ditemukan di Indonesia. Walaupun dapat tumbuh hingga 12 m, pohon kelor yang sering dijumpai biasanya memiliki tinggi 1-3 m. Di Indonesia, kelor dikenal dengan istilah yang berbeda di tiap daerah, seperti kata kelor dikenal di Jawa, Sunda, Bali, Lampung, *maronggih* (Madura), *moltong* (Flores), *keloro*, *keru*, *wori* (Sulawesi), *ongge* (Bima), *kawona* (Sumbawa) *murong* atau *barunggai* (Sumatera) dan *hau fo* (daerah Indonesia Timur) (Aminah *et al.*, 2015; Krisnadi, 2015). Di dunia, kelor dikenal dengan kurang lebih 210 nama yang berbeda, di antaranya *moringa*, *horseradish tree*, *drumstick tree*, *ben tree* (Inggris), *sajina* (Bangladesh), *mrum* (Kamboja), *Ben aile* (Perancis), *'ii h'um* (Laos), *dandalonbin* (Myanmar), *malunggay* (Filipina), *marum*, *phakihum*, *makhonkom* (Thailand), *rawag* (Arab), *la ken* (China), *sohijan* (Nepal), *moringueiro* (Portugal), dan banyak lainnya (Parrotta, 2014; Aminah *et al.*, 2015).

Kelor, dengan nama latin *Moringa oleifera* (Gambar 1), merupakan satu dari 13 spesies pohon *deciduous* dari genus *Moringa*, satu-satunya genus dari keluarga *Moringaceae* (Parrotta, 2014). Taksonomi tanaman ini yaitu berasal dari kingdom *Plantae*, divisi *Tracheophyta*, sub divisi *Spermatophyta*, kelas *Magnoliopsida*, dengan ordo tanaman ini adalah *Brassicales* (BPOM, 2016; Raja, *et al.*, 2016). Dari seluruh species *Moringa*, *Moringa oleifera* merupakan tanaman yang paling banyak dibudidayakan dan dimanfaatkan oleh manusia (Tshabalala *et al.*, 2019).

Kelor merupakan tanaman asal dari kaki pegunungan Himalaya. Pohon ini telah dibudidayakan hingga akhirnya menyebar luas di daerah Asia Selatan, jazirah Arab, Afrika tropis, Amerika tengah, Karibia dan sebagian Amerika Selatan, serta beberapa daerah Asia Tenggara, salah satunya Indonesia (Parrotta, 2014). Umumnya kelor ditemukan di ketinggian permukaan laut hingga 1400 m di atas permukaan air laut pada tanah aluvial atau pinggiran sungai (Parrotta, 2014). Walaupun begitu, kelor dapat hidup hampir di semua jenis tanah, daerah kering yang panas sekalipun.



Gambar 1. Pohon dan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) (Parrotta, 2014)

Kelor terkenal sebagai tanaman yang kaya akan manfaat. Hal tersebut didukung dengan sebutan kelor yang terkenal sebagai “*Miracle Tree*” atau “*Trees of Life*”. Kandungan kelor yang kaya akan nutrisi membuat kelor menjadi salah satu tanaman herbal yang banyak diteliti dan dimanfaatkan sebagai fortifikasi makanan di dunia. Berikut adalah tabel nutrisi kelor (Tabel 1):

Tabel 1. Kandungan Nutrisi Polong, Daun Segar dan Serbuk Daun Kelor (Krisnadi, 2015)

Analisis Nutrisi	Satuan	Per 100 gram bahan		
		Polong	Daun Segar	Serbuk Daun
NUTRISI				
Kandungan air	%	86.9	75.0	7.50
Kalori	Cal	26.0	92.0	205.0
Protein	gram	2.5	6.7	27.1
Lemak	gram	0.1	1.7	2.3
Karbohidrat	gram	3.7	13.4	38.2
Serat	gram	4.8	0.9	19.2
Mineral	gram	2.0	2.3	-
Kalsium (Ca)	mg	30.0	440.0	2003.0
Magnesium (Mg)	mg	24.0	24.0	368.0
Fosfor (P)	mg	110.0	70.0	204.0
Potassium (K)	mg	259.0	259.0	1324.0
Tembaga (Cu)	mg	3.1	1.1	0.6

Tabel 1. Lanjutan. Kandungan Nutrisi Polong, Daun Segar dan Serbuk Daun Kelor (Krisnadi, 2015)

Analisis Nutrisi	Satuan	Per 100 gram bahan		
		Polong	Daun Segar	Serbuk Daun
Zat Besi (Fe)	mg	5.3	0.7	28.2
Asam Oksalat	mg	10.0	101.0	0.0
Sulfur (S)	mg	137	137.0	870.0
VITAMIN				
Vitamin A – B carotene	mg	0.10	6.80	16.3
Vitamin B – Choline	mg	423.00	423.00	-
Vitamin B1 – Thiamin	mg	0.05	0.21	2.6
Vitamin B2 – Riboflavin	mg	0.07	0.05	20.5
Vitamin B3 – Nicotinic Acid	mg	0.20	0.80	8.2
Vitamin C – Asorbic Acid	mg	120.00	220.00	17.3
Vitamin E – Tocopherol Acetate	mg	-	-	113.0
ASAM AMINO				
Arginine	mg	360	406.6	1325
Histidine	mg	110	149.8	613
Lysine	mg	150	342.4	1325
Tryptophan	mg	80	107	425
Phenylalanine	mg	430	310.3	1388
Methionine	mg	140	117.7	350
Threonine	mg	390	117.7	1188
Leucine	mg	650	492.2	1950
Isoleucine	mg	440	299.6	825
Valine	mg	540	374.5	1063

Dari tabel dapat disimpulkan bahwa kandungan nutrisi dari kelor sangatlah lengkap. Jarang didapati pada tumbuhan lain, daun dan polong kelor memiliki 8 asam amino esensial yang sangat dibutuhkan oleh tubuh. Perbandingan nutrisi daun kelor yang telah dibuat serbuk yaitu 15 kali potasium pisang, 10 kali vitamin A wortel, 25 kali zat besi bayam, 17 kali kalsium susu, dan 9 kali protein yoghurt, 4 kali vitamin B1 daging babi, 50 kali vitamin B2 Sardines, 50 kali vitamin B3 kacang, 4 kali vitamin E minyak jagung, 4 kali beta karoten wortel, 6 kali zink kacang almond, 6 kali polifenol anggur merah, 5 kali serat (*dietary fiber*) sayuran pada umumnya, dan 100 kali GABA (*gamma-aminobutyric acid*) lebih banyak dibanding beras merah (Krisnadi, 2015).

Kandungan senyawa lain yang terdapat pada kelor di antaranya glukosinolat, flavonoid, asam fenolat, tanin, dan steroid (Igado dan Olopade, 2016; Tshabalala *et al.*, 2019; Purba, 2020). Senyawa glukosinolat pada kelor yaitu benzil-glukosinolat (glukotropaeolin), yang terdapat pada akar, dan glukomoriginin, yang terdapat pada batang, bunga, polong, daun dan biji (Tshabalala *et al.*, 2019). Hasil penelitian menunjukkan senyawa glukosinolat memiliki kemampuan sebagai anti-oksidan, antikanker, dan protektan terhadap penyakit neurodegeneratif (Tshabalala *et al.*, 2019). Senyawa flavonoid yang terdapat pada kelor yaitu quercetin, kaempferol, isorhamnetin dan apigenin sedangkan *caffeoylquinic acids*, *feruloylquinic acids*, dan *coumaroylquinic acids* termasuk dalam *chlorogenic acids*, derivat senyawa asam fenolat pada kelor (Tshabalala *et al.*, 2019). Flavonoid dan asam fenolat tersebut telah diketahui memiliki sifat sebagai antioksidan yang baik.

Kandungan kelor yang kaya akan nutrisi tersebut membuat kelor menjadi salah satu tanaman untuk mengatasi malnutrisi (gizi buruk) di negara-negara miskin Afrika dan Asia, seperti yang telah didukung dan dipromosikan oleh *World Health Organization*, *Church World Service*, *United States Department of Agriculture*, dan banyak lembaga lainnya. Yayasan Mata Internasional (Amerika Serikat) juga mempromosikan kelor untuk pencegahan kebutaan pada anak karena kandungannya yang kaya akan vitamin A (Krisnadi, 2015).

Manfaat kelor lain yang sudah banyak diketahui di antaranya, kelor dikenal sebagai 'teman ibu terbaik' karena dapat meningkatkan produksi ASI. Selain itu, daun kelor dapat bertindak sebagai stimulan jantung dan peredaran darah, antitumor, antipiretik, antiepilepsi, antiinflamasi, antiulkus, antispasmodik, antihipertensi, anti-aterosklerotik, diuretik, menurunkan kolesterol, sebagai antioksidan, antidiabetik, antidiare, hepatoprotektif, mempunyai aktivitas sebagai antibakteri dan antijamur, seperti niazimicin dan pterygospermin, serta menghambat menopause (Aminah *et al.*, 2015; Krisnadi, 2015; BPOM, 2016; Berawi *et al.*, 2019; Silalahi, 2020). Tidak hanya daun, bagian kelor yang lain juga diketahui memiliki khasiat yang tidak sedikit. Dalam Krisnadi (2015), disebutkan bahwa akar kelor bersifat *antilithic* (pencegah/penghancur batu saluran kemih), sebagai obat kulit kemerahan, menghilangkan kutil, *karminatif* (obat perut kembung), antiinflamasi, stimulan bagi penderita lumpuh, bertindak sebagai tonik/ memperbaiki peredaran darah jantung, dapat digunakan sebagai pencahar,

mengatasi reumatik, radang, sakit sendi, serta sembelit. Bunga kelor memiliki fungsi sebagai *cholagogue*, *aphrodisiac*, menurunkan kolesterol, fosfolipid serum, trigliserida, VLDL, dan kolesterol LDL (Krisnadi, 2015). Manfaat kelor di atas di antaranya karena kelor mengandung lebih dari 40 macam antioksidan, dimana kombinasi antioksidan seperti yang ditemukan dalam *Moringa oleifera* terbukti lebih efektif dari pada antioksidan tunggal, karena adanya mekanisme sinergisme serta peningkatan mekanisme kaskade antioksidan (Berawi *et al.*, 2019). Selain interaksi antarsenyawa antioksidan, efek sinergisme juga didapatkan dari interaksi senyawa antioksidan dengan beberapa mineral dan vitamin lain yang juga terdapat pada kelor (Purba, 2020).

Khasiat kelor yang sangat beragam sejatinya telah dimanfaatkan sebagai bahan pengobatan tradisional di berbagai negara. Di India, terutama dalam praktik pengobatan kuno Ayurveda, lebih dari 300 macam penyakit diobati dengan menggunakan kelor baik dari akar, daun, biji, kulit, getahnya. Di Indonesia sendiri telah dikenal berbagai pengobatan tradisional yang memanfaatkan kelor. Di Aceh, daun kelor ditumbuk bersama dengan benalu pohon asam, kunyit, pucuk jambu biji dan air jeruk purut yang kemudian ditempel sebagai obat luar untuk mengatasi kusta. Penduduk Bengkulu memanfaatkan air saringan remasan daun kelor muda diminum untuk mengobati stroke. Di Maluku Utara, air rebusan dari campuran daun kelor, batang kelor, daun sirih dan buah sirih diminum untuk mengobati keputihan. Selain provinsi-provinsi tersebut, masih banyak praktik pengobatan herbal di daerah lain yang memanfaatkan kelor sebagai bahan untuk mengobati berbagai jenis penyakit seperti tifus, asam urat, malaria, darah tinggi, demam, pegal linu, bengkak, kurap, beri-beri, dan lain-lain (BPOM, 2016).

Pemanfaatan kelor selain pada bidang kesehatan yaitu pada olahan makanan. Masyarakat umumnya memanfaatkan daun kelor sebagai olahan sayuran berkuah seperti sayur bening atau sebagai lalapan saja (Rahmawati dan Adi, 2016). Walaupun begitu, seiring dengan perkembangan ilmu dan teknologi, pemanfaatan kelor sebagai olahan makanan semakin bervariasi seperti teh daun kelor, cendol kelor, kopi kelor, telur kelor, bolu, keripik, sosis, mie, nugget kelor, dan lain-lain (Dani *et al.*, 2019). Selain itu, kini telah banyak ditemukan kapsul serbuk kelor yang dijual di pasaran sebagai suplemen/ obat herbal.

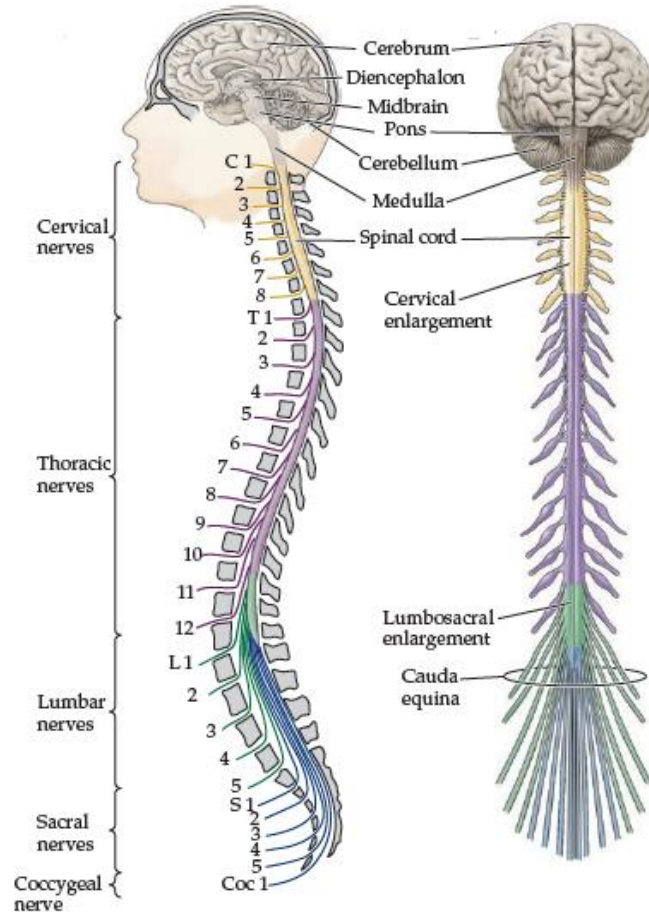
Permintaan pasar terhadap kelor yang semakin meningkat, didorong dengan kemajuan teknologi, menjadi pemicu adanya peningkatan penelitian mengenai

kelor. Salah satu tema penelitian yang cukup banyak dilakukan adalah pengaruh kelor terhadap sistem saraf pusat. Pengaruh kelor terhadap sistem saraf pusat merupakan tema penelitian yang penting untuk dilakukan karena sistem saraf pusat memiliki peran yang sangat vital dalam kehidupan manusia.

Sistem saraf pusat (*central nervous system / CNS*) manusia, terdiri atas otak, medula spinalis, dan retina, merupakan jejaring interaksi antara lebih dari 100 miliar neuron yang mengontrol kehidupan manusia mulai dari gerak gerik perilaku, sensai dan persepsi terhadap lingkungan, hingga akhirnya membentuk jati diri seorang manusia (Payne *et al.*, 2019). CNS yang berfungsi dengan normal membuat manusia memiliki kontrol akan proses berpikir, kemampuan berbahasa, perasaan, belajar, memori, sensasi serta kontrol seluruh fungsi tubuh yang baik (Ludwig *et al.*, 2021). Secara umum, bagian-bagian CNS digambarkan dalam Gambar 2.

Bagian pertama dari CNS adalah otak. Otak terbagi menjadi empat bagian yaitu batang otak (terdiri atas medula oblongata/ *medulla oblongata*, pons, dan otak tengah/*midbrain*), otak kecil (serebelum/*cerebellum*), diencephalon yang tersusun atas talamus/*thalamus* dan hipotalamus/*hypothalamus*, dan hemisfer serebral (*cerebral hemisphere*), yang tersusun atas korteks (*cortex*), ganglia basalis (*basal ganglia*), *white matter*, hipokampus (*hippocampus*), dan amigdala (*amygdala*) (Ludwig, *et al.*, 2021). Medula oblongata merupakan pusat kontrol otonom yang mengatur sistem pernapasan, menjaga tingkat tekanan darah, dan mengatur refleks diafragma dan faringeal. Pons memiliki peran dalam mempertahankan postur dan keseimbangan, serta fungsi pernapasan. Selain itu, pons memiliki fungsi komunikasi dengan membawa informasi dari otak besar ke otak kecil melalui traktus kortikopontoserebral. Otak tengah memiliki fungsi dalam gerakan bola mata serta menjadi jalur penting dalam proses visual dan auditorik. Serebelum memiliki peran vital dalam koordinasi gerakan dan postur, serta memiliki fungsi dalam berbagai proses kognitif dan sensori-motorik. Talamus merupakan daerah pemrosesan informasi sensorik dan motorik untuk kemudian diteruskan ke bagian korteks serebral tertentu. Hipotalamus memiliki kontrol akan sekresi hormon-hormon dari kelenjar hipofisis. Ganglia basalis memiliki fungsi dalam regulasi gerakan. Hipokampus memiliki fungsi memori dan belajar, amigdala memproses segala informasi yang berkaitan dengan emosi, dan korteks

serebral memiliki fungsi yang sangat vital dalam fungsi persepsi-sensorik, fungsi motorik, proses berpikir, bahasa, dan integrasi (Ludwig *et al.*, 2021).



Gambar 2. Struktur Sistem Saraf Pusat (Purves *et al.*, 2018)

Medula spinalis atau yang biasa disebut dengan sumsum tulang belakang merupakan struktur lanjutan dari batang otak. Medula spinalis merupakan sumber dari ke-31 pasang saraf spinalis (*nervus spinalis*) yang menyusun sebagian besar sistem saraf perifer. 31 pasang *nervus spinalis*, tersusun atas komponen saraf aferen dan eferen, terbagi menjadi 8 pasang *cervical nerves*, 12 pasang *thoracic nerves*, 5 pasang *lumbar nerves*, 5 pasang *sacral nerves*, dan sepasang *coccygeal nerves*. Saraf aferen merupakan saraf sensorik yang membawa informasi dari kulit, sendi, otot, dan organ-organ viseral, sedangkan saraf eferen merupakan saraf motorik dan menginervasi otot-otot rangka, polos, jantung, serta jaringan kelenjar dan sel-sel sekretorik (Ludwig *et al.*, 2021). Medula spinalis bertanggung

jawab dalam jalur pengiriman sinyal (*signal transmission*) antara organ-organ perifer dengan bagian sistem saraf pusat yang lain.

CNS memiliki begitu banyak fungsi esensial dalam kehidupan manusia. Hal tersebut membuat penulis ingin menggali lebih jauh apakah terdapat perubahan pada CNS bila *Moringa oleifera* masuk ke dalam tubuh. Namun, karena penelitian langsung pada sistem saraf pusat manusia mungkin menjadi masalah etik, ataupun bila ada studi tahap klinis telah dilakukan jumlahnya pun masih sedikit, penulis akhirnya memutuskan untuk menentukan subjek penelitian berfokus kepada hewan coba atau studi preklinis lain. Untuk mengetahui pengaruh *Moringa oleifera* terhadap sistem saraf pusat pada studi preklinis tersebut, penulis menggunakan metode penelitian studi pustaka *Scoping Review*. *Scoping Review* (ScR) adalah suatu studi eksploratif yang secara sistematis memetakan literatur yang ada mengenai suatu topik, melalui identifikasi konsep, teori, bukti-bukti, serta hubungan dan kesenjangan tiap literatur (Peters *et al.*, 2020). Penulis menggunakan ScR karena metode tersebut mengizinkan penulis untuk mengidentifikasi, memetakan, dan mendeskripsikan literatur secara mendalam walaupun literatur-literatur yang ada mungkin bersifat kompleks dan heterogen.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana efek kelor (*Moringa oleifera*) terhadap sistem saraf pusat?

1.3 Tujuan Scoping Review

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek/pengaruh kelor (*Moringa oleifera*) terhadap sistem saraf pusat.

1.4 Manfaat

1.4.1 Bagi peneliti

1. Menambah ilmu mengenai efek kelor (*Moringa oleifera*) terhadap sistem saraf pusat.
2. Menambah pengalaman dan ilmu pengetahuan dalam melakukan penelitian dengan menggunakan metode *scoping review*.

1.4.2 Bagi ilmu pengetahuan

1. Menambah daftar ilmu pengetahuan mengenai kelor (*Moringa oleifera*).

2. Menjadi sumber referensi mengenai efek kelor (*Moringa oleifera*) terhadap sistem saraf pusat.
3. Menjadi sumber informasi/ referensi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II. METODE

3.1 Kriteria Artikel

Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi serta eksklusi. Kriteria inklusi artikel pada karya tulis ini adalah artikel yang merupakan *original research article* dan/atau *grey literature* mengenai pengaruh *Moringa oleifera* terhadap sistem saraf pusat, setidaknya terbit dari tahun 2011 (10 tahun terakhir), merupakan studi eksperimental preklinis, serta berbahasa Indonesia atau Inggris. Kriteria eksklusi artikel yaitu artikel duplikat, tidak terdapat *full text* yang bisa diakses, penelitian dilakukan pada CNS imatur, dan/atau kelor diberikan secara kombinasi.

3.2 Sumber Informasi

Metode yang digunakan dalam *scoping review* ini adalah studi pustaka dengan menggunakan beberapa *database* elektronik. *Database* yang diakses untuk mencari artikel pada penelitian ini adalah *database* PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, ProQuest, Hindawi, EBSCO, dan *Google Scholar*.

3.3 Strategi Pencarian

Strategi pencarian yang digunakan bergantung pada *database* yang diakses. Untuk PubMed, pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan fungsi *Advance Search* untuk *Title/Abstract*. Kata kunci yang digunakan terbagi menjadi empat kategori yaitu *Person/People* (P), Intervensi (I), Objek (O), dan Eksklusi €, yang tertera pada Tabel 2. Keempat kategori kata kunci tersebut digabungkan menggunakan fungsi Boolean. Pada masing-masing kategori menggunakan fungsi Boolean OR, sedangkan gabungan keempatnya menggunakan fungsi Boolean AND dan NOT sehingga menjadi P AND I AND O NOT E.

Kata kunci pencarian artikel yang digunakan pada *database* PubMed juga digunakan pada mesin pencari ScienceDirect, SpringerLink, ProQuest, Hindawi, EBSCO, dan *Google Scholar*. Namun, karena pada mesin pencarian situs-situs tersebut memiliki batasan karakter dan/atau fungsi Boolean, maka kombinasi dari kata kunci P, I, O, dan E disesuaikan.

Tabel 2. Kategori Kata Kunci Pencarian Artikel

Kategori	Kata Kunci
Person/People (P)	<i>animal, rat, mice, mouse, rodent, zebrafish, fish</i> , hewan, tikus, ikan zebra, invitro, in-vitro
Intervensi (I)	<i>Moringa oleifera, moringa, drumstick tree, horseradish tree, miracle tree, ben oil</i> , kelor
Objek (O)	<i>brain, cerebrum, spinal cord, medulla spinalis, cortex, nerve, nervous, neuron, central nervous system</i> , saraf
Eksklusi €	<i>review, systematic review, scoping review</i> , tinjauan pustaka, studi pustaka

3.4 Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel pada *scoping review* ini menggunakan alur PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review*) sebagai acuan (Gambar 2). Terdapat 4 langkah seleksi artikel yaitu identifikasi (*identification*), skrining (*screening*), telaah kelayakan (*eligibility*), dan penetapan (*included*) (JBI, 2015). Langkah pertama seleksi artikel yaitu identifikasi yang dilakukan dengan cara mencari artikel pada 7 *database* menggunakan kata kunci yang telah ditentukan. Setelah artikel didapatkan, maka dilakukan proses skrining pada aplikasi Mendeley untuk mengeksklusi artikel yang sama (duplikat) pada ketujuh *database*. Abstrak dari artikel yang lolos skrining duplikasi kemudian dipertimbangkan kelayakannya berdasarkan kriteria inklusi yaitu tahun terbit 2011-2021, merupakan *original research article* dan/atau *grey literature*, dengan desain penelitian studi eksperimental pre-klinis, berbahasa Indonesia atau Inggris, yang meneliti dan membahas mengenai pengaruh *Moringa oleifera* terhadap sistem saraf pusat. *Full text* artikel yang lolos dari tiga langkah di atas kemudian ditelaah untuk bisa mendapatkan artikel yang sesuai dengan bahasan yang diinginkan. Dari proses tersebut, didapatkan jumlah akhir artikel yang akan digunakan untuk *scoping review*.

3.5 Ekstraksi Data

Ekstraksi data (*data charting*) adalah proses identifikasi isi dari masing-masing artikel yang ditelaah. Ekstraksi data berfungsi untuk mendapatkan isi dan karakteristik tiap artikel untuk mendapatkan informasi yang relevan dengan rumusan masalah dari *scoping review* (Peters *et al.*, 2020). Data dari tiap-tiap artikel yang lolos proses seleksi diambil/ diekstraksi secara manual oleh penulis sendiri. Hasil ekstraksi tersebut dirangkum dengan tabel Microsoft Office Excel.

3.6 Item Data

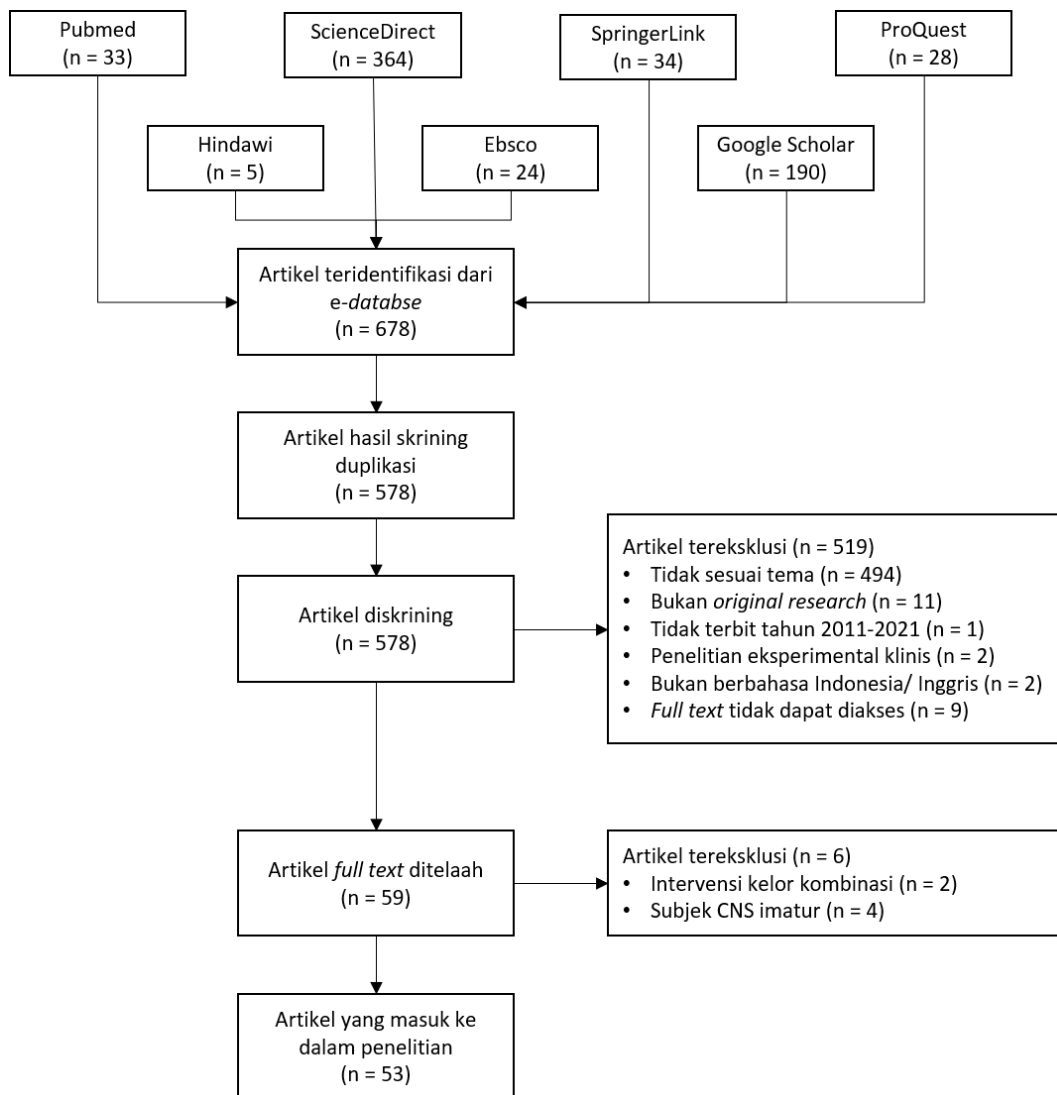
Hasil ekstraksi data pada Microsoft Office Excel dibagi menjadi beberapa item. Item data pada penelitian ini yaitu penulis, tahun publikasi, lokasi penelitian, subjek penelitian, intervensi (bagian tanaman, dosis, rute, lama pemberian), komparasi, model pre-klinis, dan parameter CNS yang diteliti.

BAB III. HASIL

3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti

Pencarian artikel pada 7 *e-database* yang dilakukan pada tanggal 13 Oktober hingga 5 November 2021 membuat penulis mendapatkan total 678 artikel. Hampir seluruh *e-database* sudah memiliki *filter* tahun publikasi sehingga hampir seluruh artikel yang didapatkan sudah berada pada rentang tahun inklusi artikel. Pencarian melalui PubMed menghasilkan 33 artikel, ScienceDirect 364 artikel, SpringerLink 34 artikel, ProQuest 28 artikel, Hindawi 5 artikel, Ebsco 24 artikel, dan *Google Scholar* 190 artikel. Setelah dilakukan cek duplikasi artikel melalui aplikasi Mendeley, didapatkan 579 artikel lolos skrining duplikasi. Skrining abstrak artikel kemudian dilakukan untuk mendapatkan artikel yang sesuai dengan *eligibility criteria* (berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi). Ditemukan 11 artikel bukan *original research/ grey literature*, 494 artikel tidak sesuai tema penelitian, 1 artikel terbit sebelum tahun 2011, 2 artikel merupakan eksperimen klinik, 2 artikel bukan dalam bahasa Indonesia atau Inggris, dan 9 artikel tidak memiliki *full text*, sehingga jumlah artikel yang akan dilakukan telaah *full text* berjumlah 59. Dari 59 artikel, 2 artikel menggunakan kombinasi kelor dengan senyawa lain dan 4 artikel meneliti tentang CNS imatur. Hasil akhir artikel yang dilakukan review yaitu berjumlah 53 artikel (Gambar 3.).

Lokasi penelitian dari 53 artikel yang digunakan berasal dari 14 negara. 19 penelitian dilakukan di Nigeria (36%), 9 di India (17%), masing-masing 4 penelitian (7%) dari Thailand, Italia, dan Mesir, dan 13 lainnya berasal dari China, Indonesia, Saudi Arabia, Jepang, Amerika Serikat, Meksiko, Cameroon, Bangladesh, dan Malaysia. Dari 53 artikel, 49 artikel menggunakan metode eksperimen *in vivo* (92%) dan 4 penelitian lainnya *in vitro*. Bagian kelor (MO) yang digunakan dalam penelitian yaitu daun (41 artikel atau 77%), biji (11 artikel atau 21%), ataupun daun dan biji (1 artikel). Subjek CNS yang diteliti yaitu otak (42 artikel atau 79%), medula spinalis (2 artikel), dan retina (1 artikel), dan artikel yang lain membahas tentang parameter perilaku/ kognit



Gambar 3. Diagram Alir Proses Seleksi Artikel Penelitian

3.2 Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

Data artikel yang digunakan dalam penelitian diekstrak dan kemudian dimasukkan ke dalam tabel Microsoft Excel. Karakteristik data yang dimasukkan ke dalam tabel Microsoft Excel yaitu nama, tahun dan lokasi penelitian, subjek penelitian, intervensi, komparasi, model penelitian, dan parameter CNS yang terbagi menjadi parameter kognitif dan perilaku, morfologi, serta biomolekul. Karakteristik dari tiap-tiap artikel terangkum dalam Tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
1	Bakre <i>et al.</i> , 2013, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=5	Daun Ekstrak etanol 250, 500, 1000, 2000 mg/kg SD, p.o.	Diazepam 3 mg/kg	-	(i) NIB: <i>locomotion rearing, grooming</i> (OFA) (ii) Aktivitas eksplorasi (<i>hole-board test</i>) (iii) Belajar dan memori (<i>Y-maze test</i>)	-	-
		Tikus Wistar, jantan, n=5		Diazepam 1 mg/kg		(i) Kecemasan (EPM)	-	-
		Tikus Wistar, jantan, n=10		Diazepam 3 mg/kg	<i>Pentobarbitone induced sleeping time</i>	(i) <i>Latent period</i> (ii) Durasi tidur	-	-
		Tikus Wistar, jantan, n=10		Fenobarbital 40 mg/kg	Kejang klonik-tonik oleh pentilenetetrazol <i>Limbic seizures followed by status epilepticus</i> oleh picrotoxin	Kemampuan antikonvulsan	-	-
		Tikus Wistar, jantan, n=10			Kejang oleh strychnine		-	-
2	Ismaila <i>et al.</i> , 2013, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun <i>Formulated protein deficient diet fortified MO powder</i> 250/1000 g pakan 6 minggu	<i>Formulated protein deficient diet fortified with fish</i> 250/1000 g pakan	Defisiensi protein oleh <i>formulated protein deficient diet</i>	-	-	Otak (i) Konsentrasi protein total (ii) Aktivitas Ca ²⁺ -ATPase otak (iii) Km, Vmax Ca ²⁺ -ATPase otak
3	Kirisattayakul <i>et al.</i> , 2013, Thailand	Tikus Wistar, jantan, n=5	Daun Ekstrak alkohol 100, 200, 400 mg/kg 14 hari b.p. + 7 hari a.p. p.o.	1. Piracetam, 250 mg/kg 2. Vit C, 250 mg/kg	Stroke iskemik oleh Rt. MCAO	(i) Performa sensorimotor (skor neurologis Bederson) (ii) Respon sensorik (EHP)	(i) Area infark (<i>software Image Tool</i>)	Korteks, striatum, hipokampus (i) Kadar MDA (ii) Aktivitas SOD, CAT GPx
4	Sutalangka <i>et al.</i> , 2013, Thailand	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak alkohol 100, 200, 400 mg/kg 7 hari b.p. + 7 hari a.p.	1. Donepezil, 1 mg/kg 2. Vitamin C, 250 mg/kg	Demensia oleh AF64A kolinotoksin	(i) Memori spasial (<i>Morris water maze</i>)	(i) Densitas neuron hipokampus	Hipokampus (i) Kadar MDA (ii) Aktivitas SOD, CAT, GPx (iii) Aktivitas AChE

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
5	Galuppo <i>et al.</i> , 2014, Italia	Tikus C57Bl, jantan, n= 10	Biji GMG 10 mg/kg + mirosinase 5 µl (GMG-ITC) 7 hari b.p. + 14 hari a.p. i.p.	-	MS oleh EAE	-	Medula spinalis (i) Histologi jaringan (ii) LFB: myelin dan fosfolipid neuron (iii) Fiber jaringan (<i>silver impregnation</i>) (iv) Fragmentasi DNA (<i>TUNEL assay</i>)	Medula spinalis (i) IHC: TNF-α, IL-10, NOS2, Bcl-2, Bax, nitro tirosin, Foxp3, CD44 (ii) WBA: Bax, fosfo-ERK p42/44, ERK-2
6	Oyodepo <i>et al.</i> , 2014, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 200, 400, 800 mg/kg SD, i.p.	Sodium diklofenak 10 mg/kg	Pain oleh EHP	(i) Efek analgesik pusat (<i>response latency</i>)	-	-
7	Roy, 2014, India	Tikus albino Holtzman, jantan, t.a.d	Daun Ekstrak alkohol 250 mg/kg 7, 14, dan 21 hari p.o.	-	AD oleh kolkisin	(i) Fungsi kognitif (CS + UCS)	-	Korteks frontalis & hipokampus (i) ACh, ChAt (ii) SOD, CAT, GSH, LPO
8	Roy, 2014, India	Tikus albino Holtzman, jantan, t.a.d	Daun Ekstrak alkohol 250 mg/kg 14 hari p.o.	-	AD oleh kolkisin	-	CA3 hipokampus (i) Morfologi sel (cat HE) (ii) Degenerasi sel granula (cat CFV) (iii) Plak amiloid (<i>hagamethanamine silver stain</i>)	-

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
9	Velaga <i>et al.</i> , 2014, India	Tikus Wistar, jantan, n=8	Biji Serbuk + akuades 500 mg/kg 7 hari a.p. p.o.	1. DMSA 90 mg/kg	Intoksikasi timbal (air minum 2 minggu)	-	-	Serebelum, hipokampus, korteks frontalis, batang otak (i) Kadar ROS (metode Bondy & Guo) (ii) LPP, TPCC, konsentrasi timbal; (spektrofotometri) (iii) TPCC
10	Galuppo <i>et al.</i> , 2015, Italia	Tikus Sprague Dawley, jantan, n=10	Biji GMG 3,5 mg + mirosinase 30 µl (GMG-ITC) 7 hari a.p. i.p.	-	<i>Cerebral ischemic/reperfusion</i>	(i) <i>Gait</i>	Hemisfer otak (i) Edema (iii) Gambaran jaringan (HE) (iv) Densitas dendrit (<i>Golgi impregnation</i>) (v) Tingkat apoptosis (<i>TUNEL assay</i>)	Hemisfer otak (i) IHC: IκB-α, MMP9, iNOS, p-selektin (ii) WBA: TNF-α, NFκBp65, fosfo-ERK p42/44, ERK-2
11	Giacoppo <i>et al.</i> , 2015, Italia	Tikus CD1, jantan, n=10	Biji GMG 10 mg/kg + mirosinase 5 µl (GMG-ITC) 7 hari bp + 7 hari a.p. i.p.	-	<i>Spinal cord injury</i>	-	Medula spinalis (i) Histologi jaringan (HE) (ii) Fiber jaringan ikat (<i>silver impregnation</i>)	Medula spinalis (i) IHC: NFκBp65, iNOS, Bax, Bcl-2 (ii) WBA: IκB-α, Caspase-3
12	Harahap <i>et al.</i> , 2015, Indonesia	Tikus BALB/c, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 7,5 mg, 15 mg 7 hari a.p.	1. Artemisin 0,12 mg 2. Artemisin 0,12 mg + MO 3,75 mg	Malaria oleh <i>Plasmodium berghei</i>	-	-	Otak (i) Derajat parasitemia (ii) IHC: NFκB, iNOS
13	Kaur <i>et al.</i> , 2015, India	Tikus Swiss, jantan & betina, t.a.d.	Daun Ekstrak etanol 100, 200 mg/kg 14 hari p.o.	1. Fluoxetine 20 mg/kg 2. Fluoxetine 10 mg/kg + MO 100 mg/kg 3. Fluoxetine 10 mg/kg + MO 200 mg/kg	-	(i) Kemampuan antidepresan (FST, TST, LAT)	-	-

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
14	Ingale dan Gandhi, 2016, India	Tikus Swiss Albino, jantan & betina, n=6	Daun Ekstrak air 250, 375, 500 mg/kg SD, i.p.	1. Diazepam 1 mg/kg	-	(i) Aktivitas <i>anxiolytic</i> (EPM, <i>light-dark exploration test</i> , <i>hole-board test</i>)	-	-
		Tikus Swiss Albino, jantan & betina, n=5		1. Diazepam 1 mg/kg	Kejang oleh pentilenetetrazole 80 mg/kg	(i) Aktivitas antikejang	-	-
		Tikus Swiss Albino, jantan & betina, n=6		1. Fenitoin 25 mg/kg	Kejang oleh MES	-	-	-
				-	Katatonian oleh baclofen	(i) Aktivitas katatonian	-	-
15	Kurokawa <i>et al</i> , 2016, Jepang	Tikus BALB/c, betina, n=5	Daun Ekstrak air 300 mg/kg 5 hari a.p., t.i.d p.o.	1. Acyclovir 5 mg/kg	Herpes oleh HSV-1	-	-	(i) Titer virus HSV-1 otak
16	Liu <i>et al</i> , 2016, Amerika Serikat	Kultur sel BV2 mikroglia tikus, n=4	Daun, Ekstrak 10 µg/mL Inkubasi 23 jam, a.p.	1. Resveratrol 5 µg/mL	Inflamasi oleh LPS	-	-	(i) Total NOS otak
17	Rajan <i>et al</i> , 2016, Italia	Kultur sel astrositoma CCF-STTG1	Biji GMG-ITC 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 µM Inkubasi 24 jam	1. Mirosinase	GBM	-	Otak (i) Morfologi sel	Otak (i) IHC: p53, Bax (ii) WBA: Bax, Bcl-2, Nrf-2, CK2α, p53 (iii) Elektroforesis: DNA, RNA
18.	Yadav <i>et al</i> , 2016, India	Tikus albino Swiss, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 200, 400 mg/kg 21 hari p.o.	1. Imipramine 20 mg/kg	-	(i) Aktivitas antidepresan: waktu imobilitas (FST, TST)	-	-
19	Ekong <i>et al</i> , 2017, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 300 mg/kg 28 hari p.o.	-	Neurodegenerasi oleh aluminium klorida 100 mg/kg	-	Korteks temporalis otak (i) Histomorfologi (IHC HE) (ii) Substansi Nissl	Korteks temporalis otak (i) IHC: NSE, GFAP

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
20	Aremu <i>et al</i> , 2018, Nigeria	Tikus Wistar, jantan & betina, n=5	Daun Ekstrak alkohol 200 mg/kg 14 hari bp + 16 hari a.p. p.o. 14 hari b.p. 90 hari b.p. + 16 hari a.p. 90 hari b.p.	-	Tripanosomosis oleh <i>Trypanosoma brucei</i>	-	Otak (i) Morfologi sel/jaringan (Histologi HE)	-
21	Gonzalez-Trujano <i>et al</i> , 2018, Meksiko	Tikus SW & Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 100 mg/kg Ekstrak heksana 100, 200, 300 mg/kg SD, b.p., i.p.	1. Etosuksimid 100 mg/kg 2. Karbamazepin 100 mg/kg 3. Asam heksadekanoat 100 mg/kg	Kejang oleh pentilenetetrazole 80 mg/kg	(i) Aktivitas antikonvulsan: latensi onset, mortalitas	-	-
			Daun Ekstrak etanol 300 mg/kg Ekstrak heksana 300 mg/kg SD, b.p., i.p.	1. Etosuksimid 100 mg/kg 2. Asam heksadekanoat 100 mg/kg	Kejang oleh pentilenetetrazole 35 mg/kg	(i) Aktivitas antikonvulsan (ii) EEG korteks prefrontal & parietal otak	-	-
22	Hawiset <i>et al</i> , 2018, Thailand	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 100, 200, 300 mg/kg 21 hari a.p.	1. Vitamin C 100 mg/kg	Diabetes neuropati oleh streptozotocin dan konstiksi <i>nervus sciatic</i>	-	-	Korteks serebral, hipokampus, striatum (i) SOD, GPx, CAT, MDA
23	Idoga <i>et al</i> , 2018, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=5	Daun Ekstrak metanol 250, 500 mg/kg 63 hari	-	Intoksikasi klorpirifos	-	Otak (i) Histomorfologi	Otak (i) AChE (ii) MDA, SOD, GPx, CAT
24	Mansour <i>et al</i> , 2018, Mesir	Tikus Wistar, betina, n=4	Daun Serbuk + air 300 ml 28 hari, p.o.	-	Intoksikasi cypermethrin- α	-	Otak (i) Massa (ii) Histologi (IHC HE)	-
25	Oboh <i>et al</i> , 2018, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=8	Daun, biji Suplemen diet 2%, 4% 14 hari	1. Acarbose 25 mg/kg	DM oleh streptozotocin (60 mg/kg, pakan)	-	-	Otak (i) AChE, BChE, arginase, ACE (ii) NO, MDA (iii) GST, GSH, GPx, CAT

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
26	Omotoso <i>et al</i> , 2018, Nigeria (a)	Tikus Wistar, n=6	Daun Ekstrak etanol 1,875 mg/ml 35 hari p.o.	-	MS oleh cuprizone (4%, pakan)	(i) Memori spasial (<i>Morris water maze</i>) (ii) Belajar & memori (<i>Y-maze test</i>)	Otak (i) Histomorfologi (cat CFV)	Korteks prefrontal, hipokampus (i) SOD, CAT, NO
27	Omotoso <i>et al</i> , 2018, Nigeria (b)	Tikus Wistar, betina, n=5	Daun Ekstrak etanol 15,6 mg/kg 35 hari p.o.	-	Cedera serebelum oleh cuprizone (4%, pakan)	(i) <i>Locomotion, exploration: lines crossing, rearing, SAP (OFA)</i>	Serebelum (i) Massa (ii) Histomorfologi (IHC HE, CFV)	Serebelum (i) NO, CAT, SOD
28	Omotoso <i>et al</i> , 2018, Nigeria (c)	Tikus Wistar, betina, n=5	Daun Ekstrak etanol 1,875 mg/ml 35 hari p.o.	-	Neurotoksisitas oleh cuprizone (4%, pakan)	-	CA3 Hipokampus (i) Histomorfologi (HE, CFV stain) (ii) Substansi Nissl	-
29	Omotoso <i>et al</i> , 2018, Nigeria (d)	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak air 200 mg/kg 28 hari p.o.	-	Neurotoksisitas oleh nikotin 1,38 mg/kg i.p.	(i) <i>Locomotion, exploration: lines crossing, rearing (OFA)</i>	Otak (i) Massa (ii) Histomorfologi	Serebelum (i) Spektrofotometri: MDA, SOD
30	Zhou <i>et al</i> , 2018, China	Tikus ICR, jantan, n=12	Biji Ekstrak etanol 250, 500 mg/kg 7, 14 hari p.o.	-	AD (<i>learning and memory impairment</i>) oleh scopolamine 4 mg/kg i.p.	(i) Belajar dan memori (<i>step-down test, step-through test</i>) (ii) Memori spasial (<i>Morris water maze</i>)	Otak (i) BrdU (IHC)	Hipokampus (i) ACh, AChE (ii) WBA: ChAT, fosfo-Akt, Akt, fosfo-CREB, CREB, ERK1/2, fosfo-ERK1/2, BDNF, NR1, NR2B, GAP-43,
31	Akinpelu <i>et al</i> , 2019, Nigeria	Tikus, jantan & betina, n=5	Daun Ekstrak air 250 mg/kg 7 hari p.o.	-	HD oleh 3-nitropropionic acid 20 mg/kg, 7 hari, i.p.	(i) Kecemasan dan lokomotor: <i>grooming, rearing (Open field arena)</i>	-	Otak (i) Spektrofotometri: dopamin, glutamat
32	Bisong <i>et al</i> , 2019, Nigeria	Tikus Swiss Albino, jantan, n=10	Daun Ekstrak metanol 500, 2500 mg/kg 21 hari 500 mg/kg SD p.o.	-	-	-	Hipokampus (i) Histomorfologi (IHC)	-

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
33	Gbadamosi <i>et al</i> , 2019, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak air 200 mg/kg 28 hari p.o.	-	Neurotoksisitas oleh nikotin 1,38 mg/kg, 28 hari, i.p.	(i) Memori spasial (<i>Morris water maze</i>) (ii) Belajar & memori (<i>Y-maze test</i>) (iii) Kecemasan (EPM)	Korteks frontalis, CA3 hipokampus (i) Histomorfologi (IHC CFV)	Otak (i) Spektrofotometri: G6PDH, LDH, AChE, protein total
34	Haseeb <i>et al</i> , 2019, India	Tikus Wistar, jantan & betina, n=6	Biji Ekstrak etanol 50, 100, 200 mg/kg SD, p.o.	1. Pentazocine 30 mg/kg	<i>Pain</i> oleh EHP (55oC)	(i) Aktivitas analgesik (EHP, TIM)	-	-
35	Mohamed <i>et al</i> , 2019, Mesir	Tikus Wistar, jantan, n=10	Daun Ekstrak etanol 400 mg/kg, <i>single dose</i> 40 mg/kg 15 b.p., 15 a.p.	-	Hipoksia oleh kobalt klorida 40 mg/kg, 60 hari, p.o.	-	Kortek serebral (i) Histomorfologi (HE)	Otak (i) Konsentrasi kobalt (ii) Serotonin, dopamin, norepinefrin, GABA Hipokampus (i) CAT, SOD, GSH, TAC, MDA (ii) MAO (ekspresi mRNA)
36	Sriraksa <i>et al</i> , 2019, Thailand	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak etanol 100, 200, 300 mg/kg 21 hari a.p.	-	DM neuropati oleh streptozotosin 65 mg/kg, i.p., & konstiksi <i>n. sciatic</i>	-	-	Korteks serebral, hipokampus, striatum (i) AChE, MAO
37	Susilowati <i>et al</i> , 2019, Indonesia	Tikus, t.a.d, n=5	Daun Ekstrak etanol 100, 200, 400 mg/kg 5 hari, i.p.	1. Quercetin 50 mg/kg p.o.	Demensia oleh timbal asetat	(i) Fungsi kognitif: <i>Morris water maze</i>	CA1, CA2, CA3 Hipokampus (i) Histomorfologi (HE): jumlah sel piramidal	Otak (i) MDA

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
38	Zeng <i>et al</i> , 2019, China	Tikus Sprague Dawley & Kunming, jantan, n=7	Biji Ekstrak etanol 125, 250, 500 mg/kg 3 hari b.p., p.o.	-	Iskemia serebral oleh MCAO, CIR	(i) Skor neurologis Bederson	Otak (i) Volume infark dan derajat edema	-
		Tikus Sprague Dawley & Kunming, jantan, n=8	Biji Ekstrak etanol 500 mg/kg SD, a.p., p.o.			-	CA1 Hipokampus (i) Histologi (TBS): jumlah neuron	-
		Tikus Sprague Dawley & Kunming, jantan, n=5	Biji Ekstrak etanol 400 mg/kg 14 hari a.p., p.o.			-	-	Hipokampus (i) WBA: BDNF, GAP-43, sinaptofisin (ii) RT-PCR: BDNF, neurotrophin-3, NGF
		Tikus Sprague Dawley & Kunming, jantan, n=6	Biji Ekstrak etanol 400 mg/kg 20 hari a.p., p.o.			(i) Memori spasial (Morris water maze)	-	Otak (i) IHC BrdU: NeuN, GFAP (ii) Spektrofotometri: Ach, AChE, ChAT
39	Fotio <i>et al</i> , 2020, Cameroon	Tikus BALB/c, jantan & betina, n=6	Daun Ekstrak air 100, 200 mg/kg 1 jam & 12 jam b.p., p.o.	1. Asam askorbat 50 mg/kg p.o.	Intoksikasi acetaminophen	-	-	Otak (i) GSH
40	Islam <i>et al</i> , 2020, Bangladesh	Tikus Swiss Albino, n=5	Daun Ekstrak air, metanol, heksana, etil asetat 500 mg/kg SD b.p., p.o.	1. Diazepam 2 mg/kg i.p.	-	(i) Kecemasan (OFA, <i>light-dark test</i> , <i>swing test</i>)	-	-

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS											
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul									
41	Liu <i>et al</i> , 2020, China	Tikus ICR, jantan, n=12	Biji Minyak 1000, 2000 mg/kg SD 30 menit b.p., i.g.		-	(i) Aktivitas spontan	-	-	Hipotalamus (i) ELISA: GABA, glutamat (ii) WBA: subunit reseptor GABA-A, GAD								
									1. Asam oleat 1000, 2000 mg/kg, i.g.	Sub-hipnotik oleh pentobarbital 30 mg/kg i.p.	(i) Jumlah tidur	-	-				
									2. Stigmasterol 10, 50 mg/kg, i.g.								
									3. β -sistosterol 100, 200 mg/kg, i.g.								
									4. Estazolam 2 mg/kg i.g.					Tidur oleh pentobarbital 50 mg/kg i.p.	(i) Latensi tidur	-	-
														Kejang oleh pentilenetetrazol 85 mg/kg i.p.	(ii) Durasi tidur	-	-
															(i) Jumlah kematian	-	-
									1. MO + muscimol 0.05 mg/kg i.p.					Sub-hipnotik oleh pentobarbital 30 mg/kg i.p.	<i>GABA-A Receptor Synergic Test</i>	-	-
									2. MO + estazolam 0,25 mg/kg i.g.					Tidur oleh pentobarbital 50 mg/kg i.p.	<i>GABA-A Receptor Synergic Test</i>	-	-
									1. MO + picrotoxin 4 mg/kg i.p.					Tidur oleh pentobarbital 50 mg/kg i.p.	<i>GABA-A Receptor Antagonistic Test</i>	-	-
2. MO + bicuculline 6 mg/kg i.p.																	
3. MO + flumazenil 10 mg/kg i.p.																	
42	Nair <i>et al</i> , 2020, India (a)	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak air 200 mg/kg 30 hari, p.o.	-	-	-	-	Otak (i) MDA									

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
43	Nair <i>et al</i> , 2020, India (b)	Tikus Wistar, jantan, n=6	Daun Ekstrak air 200 mg/kg 30 hari, p.o.	-	-	-	-	Otak (i) MDA, SOD, CAT, GPx (ii) Akumulasi lipofuscin (iii) <i>Molecular docking analysis</i>
44	Mohammed <i>et al</i> , 2020, Mesir	Tikus Rattus Norvegicus, jantan, n=10	Daun Ekstrak etanol 250 mg/kg BB 14 hari b.p. + 28 hari w.p., 28 hari w.p.	-	Neurotoksisitas oleh cypemethrin	-	-	Ganglia Basalis (i) Dopamin, serotonin Otak (i) Mitokondria: NADH dehidrogenase, ATPase (ii) Caspase-3 (iii) AChE (iv) Kerusakan DNA (<i>comet assay</i>)
45	Ozor <i>et al</i> , 2020, Nigeria	Tikus Wistar, jantan, n=4	Daun Ekstrak air 400 mg/kg BB 21 hari, w.p.	1. Simvastatin 40 mg/kg	AD oleh intoksikasi aluminium klorida 200 mg/kg	-	Hipokampus CA3 (i) Histomorfologi (HE, Congo Red)	-
46	Adebayo <i>et al</i> , 2021, Nigeria	Tikus, jantan, n=6	Daun Serbuk 1, 5, 10, 20% 90 hari	-	-	(i) Fungsi kognitif (ORT) (ii) Memori spasial (<i>Morris water maze</i>)	Hipokampus (i) Histomorfologi: substansi Nissl (<i>cresyl fast violet</i>)	Otak (i) MDA, GSH, CAT (ii) AChE
47	Adefegha <i>et al</i> , 2021, Nigeria	Kultur sel BV2 mikroglia tikus	Daun Ekstrak air 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 20, 50, 100 µg/mL Inkubasi 6 jam, 24 jam	-	-	-	(i) Viabilitas sel (ii) Morfologi sel	(i) NO (ii) AChE (iii) NTPDase (hidrolisis ADP & ATP), 5' nukleotidase, ADA
48	Adeyi <i>et al</i> , 2021, Nigeria (a)	Tikus Wistar, jantan, n=5	Daun Ekstrak etanol, n-heksana, etil asetat 300, 600 mg/kg SD, p.o.	1. EchiTAB ICP antivenom 0,2 mL i.v.	Patologi oleh bisa <i>Naja katiensis</i> 1,3 mg/kg	-	Otak (i) Histomorfologi (HE)	-

Tabel 3. Lanjutan. Karakteristik dan Hasil Sumber Bukti

No	Penulis, tahun, lokasi	Subjek, n (jumlah per grup)	Intervensi (bagian tanaman, bentuk, dosis, rute, waktu)	Komparasi	Model preklinis	Parameter CNS		
						Kognitif & Perilaku	Morfologi	Biomolekul
49	Adeyi et al, 2021, Nigeria (b)	Tikus Wistar, jantan, n=5	Daun Ekstrak etanol, n-heksana, etil asetat 300, 600 mg/kg SD, p.o.	1. EchiTAB ICP antivenom 0,2 mL i.v.	Patologi oleh bisa <i>Naja haje</i> 0,025 mg/kg	-	Otak (i) Histomorfologi (HE)	Otak (i) SOD, CAT, MDA (ii) Nrf2, TNF- α , IL-1 β
50	Alqahtani & Albasher, 2021, Saudi Arabia	Tikus Wistar, jantan, n=8	Daun Ekstrak metanol 250 mg/kg 14 hari, p.o., w.p.	-	Neurotoksisitas oleh intoksikasi timbal 20 mg/kg, i.p.	-	Korteks serebral (i) Histomorfologi (HE)	Korteks serebral (i) Kadar timbal korteks serebral (ii) LPO: MDA, NO, GSH, CAT, SOD, GR, GPx (iii) IL-1 β , TNF- α , caspase-3, Bcl-2, Bax (iv) NFkBp65, iNOS mRNA
51	Amina et al, 2021, Saudi Arabia	Sel ganglion retina (RGC) tikus	Biji Ekstrak metanol 5, 10, 50, 100 μ g/mL Inkubasi 48 jam, w.p.	-	Eksitotoksisitas glutamat (5, 10, 50, 100 μ M)	-	-	Sel ganglion retina (RGC) (i) Viabilitas sel (<i>MTT assay</i>) (ii) Kerusakan DNA (<i>Comet assay</i>)
52	Rosdy et al, 2021, Malaysia	Ikan Zebra strain AB, n=10	Daun Ekstrak etanol 500, 1000, 2000 mg/L 14 hari, w.p.	1. Fluoxetine 5 mg/L	<i>Chronic unpredictable stress</i>	(i) Kecemasan (<i>time spent in light zone, upper zone</i>)	-	Otak (i) Metabolit (analisis metabolomik LCMS-QTOF)
53	Sakr et al, 2021, Mesir	Tikus, jantan, n=6	Biji Minyak 5 ml/kg 28 hari, w.p.	-	Neurotoksisitas oleh intoksikasi tributilin 10 mg/kg	-	Korteks serebral (i) Histomorfologi (HE)	Otak (i) MDA, GSH, TAC (ii) NO, AChE (iii) IHC: caspase-3, Bax, Bcl-2

Keterangan: Subjek: t.a.d.: tidak ada data. **Intervensi & Komparasi:** a.p.: *after procedure*; b.p.: *before procedure*; GMG: glukomoringin; GMG-ITC: glukomoringin isotiosianat; i.g.: intragastrik; i.p.: intraperitoneal; MO: *Moringa oleifera*; MSG: monosodium glutamat; p.o.: per oral; SD: *single dose*; t.i.d: tiga kali sehari; w.p.: *with procedure*. **Model preklinis:** AD: *Alzheimer's disease*; DM: diabetes melitus; EAE: *experimental autoimmune encephalomyelitis*; EHP: *Eddy hot plate*; GBM: glioblastoma multiforme; H₂O₂: hidrogen peroksida; HD: *Huntington's disease*; HSV: *Herpes simplex virus*; LPS: lipopolisakarida; MCAO: *middle cerebral artery occlusion*; MES: *maximun electroshock*; MS: *multiple sclerosis*; Rt.MCAO: *right middle cerebral artery occlusion*. **Parameter:** ACE: *angiotensin-I converting enzyme*; ACh: asetilkolin; AChE: asetilkolinesterase; ADA: *adenosine deaminase*; ADP: *adenosine diphosphate*; ATP: *adenosine triphosphate*; Bax: *Bcl-2 associated X*; BChE: *butyrylcholinesterase*; Bcl-2: *B-cell lymphoma 2*; BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*; BrdU: *bromodeoxyuridine*; CAT: katalase; ChAT: kolin asetiltransferase; CK2 α : kasein kinase 2 alfa; CS+UCS: *conditional stimulus + unconditional stimulus*; CFV: *cresyl fast violet*; CREB: *cAMP-response element binding protein*; CYTO: *cytochrome c oxidase*; DMSA: *meso-2, 3-di-mercaptopuccinic acid*; EEG: elektroensefalografi; ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*; EPM: *elevated plus maze*; EPO: eritropoietin; Foxp3: *forkhead box p3*; FST: *forced swimming test*; G6DPH: *glucose-6 phosphatase dehydrogenase*; GABA: *gamma-amino-butyric acid*; GAD: *glutamate decarboxylase*; GAP: *growth associated protein*; GFAP: *glial fibrillary acidic protein*; GPx: glutation peroksidase; GR: glutation reduktase; GSH: glutation; GST: glutation transferase; HE: hematoksilin eosin; HIF-1 α : *hypoxia-inducible factor-1 alpha*; IHC: imunohistokimia; I κ B- α : *nuclear factor kappa B inhibitor alpha*; IL: interleukin; iNOS: *inducible nitric oxide synthase*; Km: konstanta Michaelis; LAT: *locomotor activity test*; LDH: laktat dehidrogenase; LFB: *luxol fast blue*; LPO: *lipid peroxidation*; LPP: *lipid peroxidation product*; MAO: *monoamine oxidase*; MDA: malondialdehid; MMP9: matriks metaloproteinase 9; MRI: *magnetic resonance imaging*; NF κ B: *necrotic factor kappa B*; NGF: *nerve growth factor*; NIB: *novelty induced behaviour*; NTPDase: *nucleoside triphosphate diphosphohydrolase*; NO: *nitric oxide*; NOS: *nitric oxide species*; NOS2: nitrat oksida sintase 2; Nrf2: *nuclear factor erythoid 2- related factor 2*; NR2B: *N-methyl-D-aspartate receptor 2B*; NSE: *Neuron Specific Enolase*; OFA: *open field arena*; ORT: *object recognition test*; ROS: *reactive oxygen species*; RT-PCR: *reverse transcription- polymerase chain reaction*; OFA: *open field arena*; SAP: *stretch attend posture*; SOD: superoksida dismutase; TAC: *total antioxidant capacity*; TBA: *Toluidine blue staining*; TIM: *tail immersion method*; TNF- α : *tumor necrosis factor alpha*; TPCC: *total protein carbonyl content*; TUNEL: *terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated UTP end labelling*; TST: *tail suspension test*; Vmax: *maximal velocity*; WBA: *western blot analysis*.

3.3 Sintesis Hasil

Sintesi hasil dari artikel yang ada terbagi menjadi beberapa sub-bab yaitu A) perilaku; B) kognitif; C) morfologi dan histomorfologi, dan D) biomolekul. Berikut adalah rangkuman dari hasil penelusuran artikel terkait pengaruh MO terhadap sistem saraf pusat.

A. Perilaku

1. Gerakan Khusus Hewan Coba

a. Aktivitas *Rearing* (*Open field arena/ OFA test*)

Penelitian yang dilakukan oleh Omotoso *et al* (2018) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari, atau ekstrak air MO 200 mg/kg BB selama 28 hari, meningkatkan aktivitas *rearing* pada tikus dengan intoksikasi cuprizone atau nikotin. Selain itu penelitian yang dilakukan Akinpelu *et al* (2019) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air MO dosis 250 mg/kg BB secara p.o. selama 7 hari paska induksi meningkatkan aktivitas *rearing* tikus jantan model HD. Berbeda dengan hasil di atas, penelitian Bakre *et al* (2013) menunjukkan hasil yang berbeda dimana pemberian MO (ekstrak etanol daun dengan dosis 250-2000 mg/kg BB secara p.o. *single dose/ SD*) menurunkan aktivitas *rearing* tikus. Hal tersebut terjadi pada tikus model normal, dimana hasil penelitian Bakre *et al* di atas diperkuat dengan hasil penelitian oleh Islam *et al* (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak metanol atau heksana daun MO dengan dosis 500 mg/kg BB secara p.o. dosis tunggal menurunkan aktivitas *rearing* tikus (Islam *et al*, 2020).

b. Aktivitas *Grooming* (*OFA*)

Pemberian MO (ekstrak etanol daun dengan dosis 250-2000 mg/kg BB secara p.o. SD) menurunkan aktivitas *grooming* tikus. Pengaruh tersebut tampak *dose dependent* (Bakre *et al*, 2013). Hal tersebut terjadi pada tikus model normal, dimana hasil penelitian Bakre *et al* di atas diperkuat dengan hasil penelitian oleh Islam *et al* (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak metanol atau heksana daun MO dengan dosis 500 mg/kg BB secara p.o. dosis tunggal menurunkan aktivitas *grooming* tikus (Islam *et al*, 2020).

c. Aktivitas *Stretch Attend Posture* (SAP) (OFA)

Pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari menurunkan perilaku SAP pada tes OFA tikus dengan intoksikasi cuprizone (Omotoso *et al*, 2018).

2. Aktivitas *Locomotion*/ Pergerakan

a. Aktivitas Pergerakan (OFA)

Pemberian MO (ekstrak etanol daun dengan dosis 250-2000 mg/kg BB secara p.o. SD) menurunkan aktivitas *locomotion* tikus. Pengaruh tersebut tampak *dose dependent* (Bakre *et al*, 2013).

b. Aktivitas Pergerakan (LAT)

Pemberian ekstrak etanol MO 100, 200 mg/kg, atau kombinasi fluoxetine 10 mg/kg BB dengan EEMOL 100 atau 200 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari mampu meningkatkan aktivitas pergerakan tikus dibandingkan kelompok normal (Kaur *et al*, 2015).

c. *Lines Crossing* (OFA)

Pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB atau ekstrak air MO dosis 200 mg/kg BB secara p.o. selama 28-35 hari meningkatkan aktivitas *lines crossing* pada tes OFA tikus dengan intoksikasi cuprizone atau nikotin (Omotoso *et al*, 2018b; Omotoso *et al*, 2018d).

3. Aktivitas Eksplorasi (*Hole-Board Test*)

Pemberian MO (ekstrak etanol daun dengan dosis 250-2000 mg/kg BB secara p.o. SD) menurunkan aktivitas eksplorasi tikus. Pengaruh tersebut tampak *dose dependent* (Bakre *et al*, 2013). Namun, penelitian yang dilakukan oleh Ingale dan Gandhi (2016) menunjukkan hasil yang berkebalikan, yaitu bahwa pemberian ekstrak air MO dosis tunggal (250-500 mg/kg BB) secara i.p. meningkatkan aktivitas eksplorasi *head dips* secara signifikan.

4. Perilaku Kecemasan

a. Waktu dalam Lengan Tertutup vs Lengan Terbuka (EPM)

Pemberian ekstrak air daun MO dosis 250-500 mg/kg BB secara i.p. dosis tunggal pada tikus normal menyebabkan peningkatan waktu berada di lengan terbuka dan penurunan waktu berada di lengan tertutup pada tes EPM (Ingale dan Gandhi,

2016). Hal tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bakre *et al* (2013), yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun MO dosis 250-2000 mg/kg BB secara peroral dosis tunggal pada tikus normal menyebabkan peningkatan waktu berada di lengan tertutup dan penurunan waktu berada di lengan terbuka.

b. Waktu dalam *Dark Chamber vs Light Chamber*

Pemberian ekstrak air/ metanol/ atau heksana daun MO dengan dosis 500 mg/kg BB secara p.o. dosis tunggal mampu meningkatkan waktu tikus berada di *dark chamber* secara signifikan (Islam *et al*, 2020).

c. Jumlah Ayunan *Swing Test*

Pemberian ekstrak air/ metanol/ atau heksana daun MO dengan dosis 500 mg/kg BB secara p.o. dosis tunggal mampu menurunkan jumlah ayunan pada *swing test* (Islam *et al*, 2020).

5. Perilaku Depresi

a. Waktu Imobilitas (TST)

Pemberian ekstrak etanol MO 100, 200 mg/kg, atau kombinasi fluoxetine 10 mg/kg BB dengan EEMOL 100 atau 200 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari mampu menurunkan waktu imobilitas tikus pada tes TST secara signifikan, terutama dengan MO dosis 200 mg/kg BB efek sudah tampak signifikan sejak menit ke 30 (Kaur *et al*, 2015). Hal tersebut juga diperkuat dengan hasil yang serupa penelitian Yadav *et al* (2016) dengan menggunakan ekstrak etanol MO 200 dan 400 mg/kg BB secara p.o. selama 21 hari.

b. Waktu Imobilitas (FST)

Pemberian ekstrak etanol MO 100, 200 mg/kg, atau kombinasi fluoxetine 10 mg/kg BB dengan EEMOL 100 atau 200 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari mampu menurunkan waktu imobilitas tikus pada tes TST secara signifikan (Kaur *et al*, 2015). Hal tersebut juga diperkuat dengan hasil yang serupa penelitian Yadav *et al* (2016) dengan menggunakan ekstrak etanol MO 200 dan 400 mg/kg BB secara p.o. selama 21 hari.

6. Aktivitas Tidur/ Sedasi/ Hipnotis

Pemberian MO menurunkan latensi tidur dan meningkatkan durasi tidur, dimana efek paling kuat terlihat pada dosis 2000 mg/kg BB SD secara p.o. dan pengaruh tersebut nampak *dose dependent* (Bakre *et al*, 2013). Hal tersebut diperkuat dengan hasil penelitian Liu *et al* (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian minyak biji MO (MBMO) dosis 2000 mg/kg BB meningkatkan kejadian tidur dan durasi tidur pada tikus.

7. Aktivitas Anti-Kejang

Pemberian ekstrak etanol MO dosis tunggal secara p.o. mampu memberikan efek protektif pada kejang, dilihat dari jumlah kematian akibat kejang 30-80%, dibandingkan tikus yang tidak diberi apapun dengan angka kematian 100%. Efek paling kuat terlihat pada dosis 2000 mg/kg BB SD dan pengaruh tersebut nampak *dose dependent* (Bakre *et al*, 2013). Selain itu, penelitian oleh Ingale dan Gandhi (2016) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air MO dosis tunggal (250-500 mg/kg BB) secara i.p. mampu memperlambat onset dan mempercepat durasi kejang yang diinduksi oleh pentilenetetrazole ataupun *maximum electroshock* (MES), hal tersebut diperkuat oleh hasil penelitian Gonzales-Trujano *et al* (2018) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol maupun heksana daun MO (dosis 100-300 mg/kg BB dosis tunggal secara i.p.) meningkatkan latensi kejang oleh pentilenetetrazole.

8. Performa Sensorimotorik

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 200 dan 400 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) mampu meningkatkan skor neurologis Bederson paska strok secara signifikan (Kirisattayakul *et al*, 2013).

9. Respon sensorik/ analgesik

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 100–400 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) menurunkan *withdrawal reflex time* pada tes EHP di suhu 50°C (Kirisattayakul *et al*, 2013). Namun, pada tes EHP di suhu 5°C, pemberian MO (ekstrak etanol daun dengan dosis 200-800 mg/kg BB secara i.p. SD) meningkatkan *withdrawal reflex time*, dimana efek tersebut tampak *dose dependent* (Oyedopo *et al*, 2014).

B. Kognitif

1. Belajar dan Memori Jangka Pendek

Pemberian MO (ekstrak etanol daun dengan dosis 250-2000 mg/kg BB secara p.o. SD) menurunkan jumlah *arm entries* dan meningkatkan *arm entries % alternation* pada tes *Y-maze*, yang menunjukkan adanya peningkatan kemampuan belajar dan memori tikus (Bakre *et al*, 2013). Hal tersebut juga didukung dengan hasil penelitian Omotoso *et al* (2018) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 1,875 mg/ml secara peroral dalam 35 hari meningkatkan *correct arm entries alternation* tes *Y-maze* pada tikus model MS.

Selain menggunakan tes *Y-maze*, terdapat metode lain yang digunakan untuk mengetes kemampuan belajar dan memori hewan coba. Penelitian oleh Zhou *et al* (2018) menggunakan *step-down test* dan *step-through test*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat peningkatan *escape latency* dan penurunan *number of errors* kedua tes, pada tikus model AD yang diberi MO dosis 250 atau 500 mg/kg BB selama 7-14 hari secara p.o, yang berarti adanya perbaikan kemampuan belajar dan memori pada tikus. Penelitian dengan metode lain juga dilakukan oleh Adebayo *et al* (2021) yang menggunakan *object recognition test* (ORT) untuk mengetahui pengaruh MO pada kemampuan kognitif dan memori. Hasil dari penelitian Adebayo *et al* (2021) yaitu bahwa pemberian serbuk daun MO sebagai 5-20% campuran pakan selama 90 hari mampu meningkatkan kenaikan persentase *explorative preference* dan indeks diskriminasi objek, yang menunjukkan perbaikan fungsi kognitif.

2. Memori Jangka Menengah/ Panjang

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 250 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) mampu memperbaiki keadaan defisit kognitif yang dialami tikus AD (Roy, 2014).

3. Memori Spasial (*Morris Water Maze/ MWM*)

Pemberian MO (ekstrak alkohol/ etanol daun dengan dosis 100-500 mg/kg BB secara p.o. atau i.p. selama 5-14 hari) mampu meningkatkan kemampuan memori spasial, ditunjukkan oleh penurunan *escape latency* dan peningkatan *retention time* pada tes MWM subjek demensia

atau CIR (Sutalangka *et al*, 2013; Zhou *et al*, 2018; Susilowati *et al*, 2019; Zeng *et al*, 2019). Hal tersebut juga didukung dengan hasil penelitian Omotoso *et al* (2018a) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 1,875 mg/ml secara peroral dalam 35 hari menurunkan *escape latency* tikus model MS secara signifikan. Selain dengan menggunakan ekstrak, pengaruh MO juga dapat diketahui dengan menggunakannya sebagai campuran pakan. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Adebayo *et al* (2021) menunjukkan bahwa pemberian serbuk daun MO sebagai 1-20% campuran pakan selama 90 hari mampu menurunkan *escape latency* dan meningkatkan *time spent on platform quadrant* secara signifikan

C. Morfologi dan Histomorfologi

1. Volume Otak

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), mampu mencegah penyusutan volume otak pada keadaan iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

2. Massa Otak

Pemberian serbuk MO dengan dosis 300 mg/kg secara p.o. selama 28 hari mengembalikan massa otak tikus yang terintoksikasi cypermethrine, dimana pada kelompok intoksikasi tanpa MO mengalami peningkatan yang signifikan (Mansour *et al*, 2018).

3. Edema Otak

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), atau ekstrak etanol biji MO (dosis 125-500 mg/kg BB secara i.p. selama 3 hari), mampu menurunkan tingkat edema otak pada kejadian iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

4. Fibrosis pada Otak

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), mampu mencegah mengurangi tingkat fibrosis otak pada kejadian iskemik (Galuppo *et al*, 2015).

5. Volume Infark

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 100 hingga 400 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) mampu mengurangi volume infark pada korteks dan subkorteks otak (Kirisattayakul *et al*, 2013).

Hal tersebut diperkuat dengan penelitian Zeng *et al* (2019) yang menggunakan ekstrak etanol biji MO dosis 250 atau 500 mg/kg BB secara p.o. selama 3 hari untuk menurunkan volume infark otak paska iskemia serebral.

6. Densitas Neuron

Pemberian ekstrak etanol daun MO dosis 300 mg/kg BB secara peroral selama 28 hari meningkatkan mampu densitas neuron lapisan granular eksternal korteks temporalis, namun hal tersebut tidak ditemukan pada lapisan yang lain (lapisan molekuler, lapisan piramidal eksternal, granular internal, dan piramidal internal). Pada model demensia, pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 100-400 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari) mampu meningkatkan densitas neuron hipokampus area CA1, CA3, dan girus dentatus (Sutalangka *et al*, 2013). Pada model intoksikasi cuprizone, pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari meningkatkan densitas neuron serebelum (Omotoso *et al*, 2018b). Peningkatan densitas neuron juga didapatkan di area CA3 hipokampus tikus model AD yang diberi ekstrak air MO dosis 400 mg/kg BB secara p.o. selama 21 hari (Ozor *et al*, 2020).

7. Jaringan Ikat

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hingga 21 hari), mampu memperbaiki ikatan jaringan ikat medula spinalis, terutama keintakan serat kolagen tikus model MS dan jaringan ikat retikuler pada tikus dengan *spinal cord injury* (SCI) (Galuppo *et al*, 2014; Giacoppo *et al*, 2015).

8. Infiltrat Leukosit

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hingga 21 hari), memiliki pengaruh terhadap medula spinalis berupa penurunan tingkat infiltrasi limfosit pada tikus model MS maupun tingkat infiltrasi leukosit pada tikus dengan *spinal cord injury* (SCI) (Galuppo *et al*, 2014; Giacoppo *et al*, 2015). Selain itu, pemberian glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), mampu mengurangi tingkat infiltrasi limfosit dan

neutrofil pada serebelum dan korteks diencephalon pada kejadian iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

9. Myelin, Akson, Dendrit

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari), mampu meningkatkan tingkat myelinisasi dan akson medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014). Peningkatan jumlah percabangan dendrit juga meningkat secara signifikan pada girus dentatus hipokampus subjek iskemia yang diberi glukomoringin dengan dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari (Galuppo *et al*, 2015), dan juga pada serebelum tikus dengan intoksikasi cuprizone yang diberi ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari (Omotoso *et al*, 2018b).

10. Neuron

a. Neuron (umum)

Pemberian serbuk MO dengan dosis 300 mg/kg BB secara p.o. selama 28 hari memperbaiki gambaran neuron serebral subjek dengan intoksikasi cypermethrine, yang pada kelompok intoksikasi tanpa MO tampak neuron berdegenerasi, rusak dan menyusut, dengan inti-inti piknotik (Mansour *et al*, 2018). Selain itu, pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia mampu memperbaiki gambaran neuron-neuron korteks serebral yang diinduksi hipoksia, dimana tanpa MO gambaran neuron tampak piknotik dengan sitoplasma eosinofilik, bervakuola, neurofagia dan gliosis (Muhamed *et al*, 2019).

Pada penelitian Adeyi *et al* (2021a), ekstrak daun MO mampu memperbaiki gambaran neuron otak tikus yang diracuni bisa ular kobra. Ekstrak etanol, heksana, atau etil asetat daun MO dosis 300-600 mg/kg BB mampu memperbaiki gambaran jaringan neuron hampir menyerupai kelompok normal, walaupun masih terdapat neuron yang tampak spongiosis dan terlihat adanya penebalan meninges, pada jaringan yang diberi ekstrak etanol 300 mg/kg BB (Adeyi *et al*, 2021a; Adeyi *et al*, 2021b).

b. Sel Granul

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 250 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari) mampu memperbaiki kerusakan, disintegrasi, serta penipisan lapisan sel-sel granul CA3 hipokampus tikus AD (Roy, 2014b). Pemberian ekstrak etanol daun MO dosis 300 mg/kg BB secara peroral selama 28 hari mampu memperbaiki gambaran neuron di lapisan granular korteks temporalis, dimana sebelumnya dengan induksi $AlCl_3$, neuron di lapisan tersebut tampak atrofi, karyorrhetik, dan/atau hiperplasia (Ekong *et al*, 2017).

c. Sel Piramidal

Pemberian ekstrak etanol daun MO dosis 300 mg/kg BB secara peroral selama 28 hari mampu memperbaiki gambaran neuron di lapisan piramidal korteks temporalis, dimana sebelumnya dengan induksi $AlCl_3$, neuron di lapisan tersebut tampak atrofi, karyorrhetik, dan/atau hiperplasia (Ekong *et al*, 2017). Penelitian Omotoso *et al* (2018a) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 1,875 mg/ml secara peroral dalam 35 hari mampu memperbaiki gambaran sel-sel piramidal regio CA hipokampus dan korteks prefrontalis tikus MS, dimana pada kelompok MS tanpa MO didapatkan adanya distorsi susunan dan histoarsitektural neuron serta adanya gambaran kromatolisis sentral dan inti piknotik neuron-neuron piramidal. Pada penelitian yang lain, Omotoso *et al* (2018b) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari juga mampu memperbaiki gambaran neuron piramidal CA3 hipokampus yang sebelumnya mengalami disintegrasi, berinti piknotik, tampak distorsi batas sel, serta memiliki susunan yang ireguler (Omotoso *et al*, 2018b).

Selain penelitian di atas, terdapat beberapa penelitian lain yang menunjukkan pengaruh MO pada gambaran sel piramidal tikus dengan keadaan tertentu. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gbadamosi *et al* (2019), pemberian ekstrak air daun MO secara p.o. selama 28 hari memperbaiki gambaran piknosis dan

kromatolisis sentral lapisan piramidal eksternal korteks frontalis dan lapisan piramidal CA3 hipokampus hingga menyerupai kelompok normal. Perbaikan gambaran jaringan neuron piramidal juga nampak pada area CA1, CA2, dan CA3 hipokampus tikus demensia dengan pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 100-400 mg/kg BB secara i.p. selama 5 hari (Susilowati *et al*, 2019). Pemberian ekstrak etanol biji MO 500 mg/kg BB secara p.o. dosis tunggal juga dapat meningkatkan jumlah neuron piramidal CA1 hipokampus paska iskemia serebral (Zeng *et al*, 2019).

d. Sel Ganglion Retina (RGC)

Pemberian ekstrak metanol biji MO dengan dosis 5-100 µg/mL pada jaringan in vitro sel ganglion retina menurunkan tingkat kerusakan DNA serta meningkatkan viabilitas sel (Amina *et al*, 2021).

11. Plak Amiloid

Pemberian MO (ekstrak alkohol atau air daun dengan dosis 200-250 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hingga 30 hari) mampu mencegah terbentuknya plak amiloid pada hipokampus hingga keseluruhan otak tikus AD (Roy, 2014; Ozor *et al*, 2020).

12. Pigmen Lipofuscin

Pemberian ekstrak air daun MO dengan dosis 200 mg/kg BB secara p.o. selama 30 hari mampu menurunkan akumulasi lipofuscin jaringan otak tikus (Nair *et al*, 2020b).

13. Apobodi

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari) mampu menurunkan, bahkan menghilangkan, pembentukan apobodi medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014). Selain dalam glukomoringin dengan dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari juga mampu mencegah pembentukan apobodi korteks serebral dan serebelum tikus iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

14. Vaskular

Pemberian ekstrak alkohol daun MO dengan dosis 200 mg/kg BB selama 14 hari sebelum dan 16 hari sesudah infeksi

tripanosomosis mampu memperbaiki keadaan vaskular yang pada kelompok kontrol terinfeksi tampak kongesti (Aremu *et al*, 2018). Kongesti vaskular juga ditemukan pada korteks serebral tikus hipoksia, yang mana dapat diperbaiki dengan pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi (Muhammed *et al*, 2019). Pada penelitian yang lain, pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), mampu memperbaiki keadaan vaskular yang rusak akibat iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

15. Infiltrat Benda/Molekul Asing

a. Metal

i. Timbal

Pemberian serbuk biji MO dosis 500 mg/kg secara p.o selama 7 hari mampu menurunkan kadar timbal otak (serebelum, batang otak, hipokampus, dan korteks frontalis) secara signifikan pada tikus dengan intoksikasi timbal (Velaga *et al*, 2014). Pada penelitian lain oleh Alqahtani dan Albasher (2021), penurunan kadar timbal otak juga ditemukan pada tikus yang diberi ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB selama 14 hari.

ii. Kobalt

Pemberian ekstrak etanol daun MO 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 30 hari mampu menurunkan kadar kobalt secara signifikan pada subjek terintoksikasi kobalt (Mohamed *et al*, 2019).

b. Parasit

Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 7,5 atau 15 mg secara p.o. hingga 7 hari mampu menurunkan tingkat parasitemia *Plasmodium berghei* pada otak tikus malaria secara signifikan, bahkan lebih kuat dibanding obat standar artemisin (Harahap *et al*, 2015).

c. Virus

Pemberian ekstrak air MO 300 mg/kg BB tiga kali sehari dalam 5 hari secara peroral mampu menurunkan titer virus HSV-1 otak secara signifikan (Kurokawa *et al*, 2016).

16. Sel Tumor

Pemberian GMG-ITC dengan dosis 12 hingga 40 μ M pada sel astrositoma stase IV secara *in vitro* menyebabkan gambaran nuklei yang lebih gelap, sitoplasma terkondensasi, serta kematian sel-sel tumor yang sangat jelas pada dosis 32 dan 40 μ M (Rajan *et al*, 2016).

D. Biomolekul

1. Protein Total Jaringan

Pemberian bubuk daun MO sebesar 25% pakan per hari selama 6 pekan mampu meningkatkan jumlah protein total otak secara signifikan. (Ismaila *et al*, 2013)

2. Protein Transmembran

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), menurunkan ekspresi p-selektin otak tikus iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

3. Protein/ Enzim Seluler

a. Ca^{2+} -ATPase

Aktivitas Ca^{2+} -ATPase tikus yang diberi bubuk daun MO sebesar 25% pakan per hari selama 6 pekan didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan tikus yang mengalami defisit protein dan juga tikus normal (Ismaila *et al*, 2013).

b. NADH dehidrogenase

Pemberian ekstrak etanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB selama 14 hari sebelum, 28 hari bersamaan dengan, dan 28 hari setelah induksi neurotoksisitas oleh cypermethrine meningkatkan aktivitas enzim NADH dehidrogenase mitokondria setelah sebelumnya mengalami penurunan yang signifikan (Muhammed *et al*, 2020).

c. ATPase

Pemberian ekstrak etanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB selama 14 hari sebelum, 28 hari bersamaan dengan, dan 28

hari setelah induksi neurotoksisitas oleh cypermethrine meningkatkan aktivitas enzim ATP-ase mitokondria setelah sebelumnya mengalami penurunan yang signifikan (Muhammed *et al*, 2020).

d. ERK2 (p42/44) / fosfo-ERK (p42/44)

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari) mampu menurunkan ERK2 (p42/44) dan fosfo-ERK (p42/44) medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014). Penurunan ERK2 (p42/44) dan fosfo-ERK (p42/44) juga ditemukan pada otak tikus yang diberi glukomoringin dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari paska kejadian iskemik (Galuppo *et al*, 2015). Namun pada penelitian lain, pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari meningkatkan ekspresi fosfo-ERK hipokampus tikus model AD secara signifikan (Zhou *et al*, 2018).

e. Protein kinase B/ Akt/ Fosfo-Akt

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan ekspresi fosfo-Akt hipokampus tikus model AD secara signifikan (Zhou *et al*, 2018).

f. Growth Associated Protein 43 (GAP-43)

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 400 atau 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan ekspresi GAP-43 hipokampus tikus model AD ataupun model *cerebral ischemia reperfusion/ CIR* secara signifikan (Zhou *et al*, 2018; Zeng *et al*, 2019).

g. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 400 atau 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan ekspresi BDNF hipokampus tikus model AD ataupun model CIR secara signifikan (Zhou *et al*, 2018; Zeng *et al*, 2019).

h. Nerve Growth Factor (NGF)

Pemberian ekstrak etanol biji MO dosis 400 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari mampu meningkatkan protein dan

mRNA NGF hipokampus tikus model CIR secara signifikan (Zeng *et al*, 2019).

i. Neurotrophin-3

Pemberian ekstrak etanol biji MO dosis 400 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari mampu meningkatkan protein dan mRNA neurotrophin-3 hipokampus tikus model CIR secara signifikan (Zeng *et al*, 2019).

j. Sinaptofisin

Pemberian ekstrak etanol biji MO dosis 400 mg/kg BB secara p.o. selama 14 hari mampu meningkatkan protein dan mRNA sinaptofisin hipokampus tikus model CIR secara signifikan (Zeng *et al*, 2019).

k. Glucose-6 Phosphatase Dehydrogenase (G6PDH)

Pemberian ekstrak air daun MO secara p.o. selama 28 hari meningkatkan kadar G6PDH otak tikus dengan intoksikasi nikotin, hingga kadarnya menyerupai kadar G6PDH kelompok normal (Gbadamosi *et al*, 2019).

l. Laktat Dehidrogenase (LDH)

Pemberian ekstrak air daun MO secara p.o. selama 28 hari memperbaiki kadar laktat dehidrogenase otak tikus dengan intoksikasi nikotin, hingga peningkatan kadarnya menyerupai kadar G6PDH kelompok normal (Gbadamosi *et al*, 2019).

4. Faktor Transkripsi

a. Nuclear Factor Kappa B (NFkB)

Penurunan ekspresi NFkBp65 terlihat pada hipokampus tikus model CIR dengan pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG), dengan dosis 3,5 mg/kg BB secara i.p. selama 7 hari dan pada medula spinalis tikus model SCI dengan pemberian GMG dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hari (Galuppo *et al*, 2015; Giacoppo *et al*, 2015). Penurunan NFkB juga ditemukan pada otak tikus dengan infeksi malaria yang diberikan ekstrak etanol MO dengan dosis 7,5 atau 15 mg hingga 7 hari (Harahap *et al*, 2015) dan pada korteks serebral tikus dengan intoksikasi timbal yang diberikan ekstrak metanol daun MO

dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari (Alqahtani dan Albasher, 2021).

b. Nuclear Factor Kappa B Inhibitor Alpha (I κ B- α)

Pencegahan degradasi I κ B- α terlihat pada hipokampus tikus model CIR dengan pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG), dengan dosis 3,5 mg/kg BB secara i.p. selama 7 hari dan pada medula spinalis tikus model SCI dengan pemberian GMG dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hari (Galuppo *et al*, 2015; Giacoppo *et al*, 2015).

c. Kasein kinase 2 alfa (CK2 α)

Pada studi *in vitro* oleh Rajan *et al* (2016), pemberian GMG-ITC dengan dosis 16 μ M meningkatkan CK2 α sel astrositoma stase IV secara signifikan, namun pada dosis 24 μ M CK2 α menurun dengan tajam.

d. Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 (Nrf2)

Pemberian ekstrak etanol, heksana, atau etil asetat daun MO dengan dosis 300 atau 600 mg/kg BB secara peroral dosis tunggal mampu menurunkan kadar Nrf2 otak tikus yang diinjeksi bisa ular kobra, setelah sebelumnya mengalami peningkatan yang signifikan (Adeyi *et al*, 2021b). Pada studi *in vitro* oleh Rajan *et al* (2016), pemberian GMG-ITC dengan dosis 16 μ M meningkatkan Nrf2 sel astrositoma stase IV secara signifikan, namun pada dosis 24 μ M Nrf2 menurun dengan tajam.

e. P53

Pada studi *in vitro* oleh Rajan *et al* (2016), pemberian GMG-ITC dengan dosis 8 hingga 24 μ M meningkatkan p53 sel astrositoma stase IV secara *dose dependent*.

f. cAMP Response Element-Binding Protein (CREB)/ fosfo-CREB

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan ekspresi fosfo-CREB hipokampus tikus model AD secara signifikan (Zhou *et al*, 2018).

5. Enzim Ekstraseluler

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari), mampu menghambat pembentukan MMP9 pada jaringan ekstraseluler diencepalon dan serebelum tikus yang mengalami iskemia (Galuppo *et al*, 2015).

6. Neurotransmitter

a. Asetilkolin (Ach)

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun atau ekstrak etanol biji dengan dosis 250-500 mg/kg BB secara p.o. hingga 7-21 hari) mampu meningkatkan Ach korteks frontalis dan hipokampus tikus AD ataupun model CIR secara signifikan (Roy, 2014a; Zhou *et al*, 2018; Zeng *et al*, 2019).

b. Serotonin

Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia mampu meningkatkan kadar serotonin otak yang sebelumnya menurun (Muhamed *et al*, 2019). Peningkatan serotonin juga ditemukan pada ganglia basalis tikus yang diberi ekstrak air daun MO dengan dosis 200 mg/kg BB secara p.o. selama 30 hari (Nair *et al*, 2020b).

c. Dopamine

Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia mampu meningkatkan kadar dopamine otak yang sebelumnya menurun (Muhamed *et al*, 2019).

d. Norepinefrin

Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia mampu meningkatkan kadar norepinefrin otak yang sebelumnya menurun (Muhamed *et al*, 2019).

e. GABA

Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan

sesudah induksi hipoksia mampu meningkatkan kadar GABA otak yang sebelumnya menurun (Muhamed *et al*, 2019). Peningkatan GABA juga ditemukan pada hipotalamus tikus normal yang diberi MBMO 2000 mg/kg BB secara p.o (Liu *et al*, 2020).

f. **Glutamat**

Pemberian MBMO 2000 mg/kg BB secara p.o. dosis tunggal menurunkan konsentrasi glutamat hipotalamus tikus (Liu *et al*, 2020).

7. **Enzim yang Bekerja pada Neurotransmitter**

a. **Asetilkolinesterase (AChE)**

Pemberian ekstrak alkohol daun MO dosis 100-250 mg/kg BB secara p.o. selama 14-21 hari mampu menurunkan aktivitas AChE hipokampus dan korteks frontalis tikus AD (Roy, 2014a; Sutalangka *et al*, 2013). Penelitian Idoga *et al* (2018) juga menunjukkan hasil yang hampir serupa, dimana pemberian ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 atau 500 mg/kg BB selama 63 hari paska intoksikasi klorpirifos meningkatkan aktivitas AChE otak secara signifikan, dengan taraf menyerupai kelompok kontrol normal. Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 100-300 mg/kg BB selama 21 hari mampu menurunkan kadar AChE korteks serebral, hipokampus, dan striatum tikus model DM neuropati (Sriraksa *et al*, 2019). Selain dalam bentuk ekstrak, pemberian MO baik daun maupun biji dengan bentuk suplemen diet atau campuran pakan selama 14-90 hari mampu menurunkan AChE pada otak tikus normal DM (Obloh *et al*, 2018; Adebayo *et al*, 2021).

Terdapat beberapa penelitian lain yang menunjukkan pengaruh MO terhadap kadar AChE. Penelitian oleh Muhammed *et al* (2020) menunjukkan adanya penurunan AChE otak tikus dengan neurotoksisitas melalui pemberian ekstrak etanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB selama 14 hari sebelum, 28 hari bersamaan dengan, dan 28 hari setelah induksi cypermethrine.

b. **Kolin Asetiltransferase (ChAT)**

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 400 atau 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan kadar ChAT hipokampus tikus model AD ataupun model CIR secara signifikan (Zhou *et al*, 2018; Zeng *et al*, 2019).

8. **Reseptor pada Neuron**

a. **NMDA 1 (NR1)**

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan kadar ekspresi reseptor NR1 hipokampus tikus model AD secara signifikan (Zhou *et al*, 2018).

b. **NMDA 2B (NR2B)**

Pemberian ekstrak etanol biji MO dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari mampu meningkatkan ekspresi NR2B hipokampus tikus model AD secara signifikan (Zhou *et al*, 2018).

9. **Protein Sistem Imun**

a. **Foxp3**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari) mampu menurunkan Foxp3 (*forkhead box p3*) medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014).

b. **CD44**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari) mampu menurunkan CD44 medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014).

c. **CD68**

Pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia oleh kobalt klorida mampu menurunkan kadar CD68 korteks serebral (Mohamed *et al*, 2019).

d. **Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 3,5 mg/kg BB secara i.p. selama 7 hari) mampu menurunkan TNF- α

otak tikus model iskemia-reperfusi dan pada medula spinalis tikus model MS (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari) (Galuppo *et al*, 2014; Galuppo *et al*, 2015). Kemampuan MO dalam menurunkan TNF- α otak tikus, terutama korteks serebral, juga ditemukan melalui penelitian Alqahtani dan Albasher yang menggunakan ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari pada tikus dengan intoksikasi timbal.

e. **Interleukin-1 beta (IL-1 β)**

Pemberian ekstrak etanol, heksana, atau etil asetat daun MO dengan dosis 300 atau 600 mg/kg BB secara peroral dosis tunggal mampu menurunkan kadar IL-1 β otak tikus yang diinjeksi bisa ular kobra, setelah sebelumnya mengalami peningkatan yang signifikan (Adeyi *et al*, 2021b). Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Alqahtani dan Albasher (2021) yang menggunakan ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari pada tikus dengan intoksikasi timbal.

f. **Nitrat Oksida Sintase 2 (NOS2)/ Inducible NOS (iNOS)**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hingga 21 hari) mampu menurunkan NOS2 medula spinalis tikus model MS dan SCI dan dengan dosis 3,5 mg/ml secara i.p. selama 7 hari menurunkan NOS2 otak tikus yang mengalami iskemia (Galuppo *et al*, 2014; Galuppo *et al*, 2015; Giacoppo *et al*, 2015). Penurunan NOS2 juga ditemukan pada otak tikus dengan infeksi malaria yang diberikan ekstrak etanol MO dengan dosis 7,5 atau 15 mg hingga 7 hari (Harahap *et al*, 2015) dan pada korteks serebral tikus dengan intoksikasi timbal yang diberi ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari (Alqahtani dan Albasher, 2021).

10. **Penanda/ Biomarker Stres Oksidatif**

a. **DCF-DA (1,7 diklorofluoresein diasetat) teroksidasi**

Pemberian MO (serbuk biji dengan dosis 500 mg/kg BB secara p.o. selama 7 hari) mampu menurunkan DCF-DA

teroksidasi pada hipokampus, korteks frontalis, batang otak, dan serebelum yang terintoksikasi timbal. Pengaruh tersebut bahkan lebih baik dari pemberian DMSA (*meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid*) 90 mg/kg BB (Velaga *et al*, 2014).

b. **Total Protein Carbonyl Content (TPCC)**

Pemberian MO (serbuk biji dengan dosis 500 mg/kg BB secara p.o. selama 7 hari) mampu menurunkan total TPCC pada hipokampus, korteks frontalis, batang otak, dan serebelum yang terintoksikasi timbal. Pengaruh tersebut bahkan lebih baik dari pemberian DMSA 90 mg/kg BB (Velaga *et al*, 2014).

c. **Malondialdehid (MDA)**

Pemberian MO (ekstrak alkohol/ etanol/ air daun dengan dosis 100-400 mg/kg BB) mampu menurunkan kadar MDA pada otak tikus model demensia selama 5 hari secara i.p. (Susilowati *et al*, 2019), pada korteks, hipokampus, dan striatum otak paska strok dengan pemberian selama 21 hari secara p.o. (Kirisattayakul *et al.*, 2013), pada hipokampus tikus demensia dengan pemberian selama 14 hari secara p.o. (Sutalangka *et al*, 2013), dan pada otak tikus normal dengan pemberian 30 hari secara p.o. (Nair *et al*, 2020)a. Pemberian MO (serbuk biji atau ekstrak metanol daun dengan dosis 250-500 mg/kg BB secara p.o. selama 7-14 hari) juga mampu menurunkan kadar MDA batang otak, serebelum, hipokampus, dan korteks frontalis dari subjek yang terintoksikasi timbal (Velaga *et al*, 2014; Alqahtani dan Albasher, 2021). Penelitian Idoga *et al* (2018) juga menunjukkan hasil yang hampir serupa, dimana pemberian ekstrak metanol MO dengan dosis 250 atau 500 mg/kg BB selama 63 hari paska intoksikasi klorpirifos menurunkan kadar MDA otak secara signifikan, yang didukung oleh penelitian Omotoso *et al* (2018d) yang menggunakan ekstrak air MO dosis 200 mg/kg BB selama 28 hari pada tikus dengan intoksikasi nikotin. Selain dalam bentuk ekstrak, pemberian MO baik daun maupun biji dengan bentuk suplemen diet atau campuran pakan selama 14-90 hari mampu menurunkan kadar MDA pada otak tikus normal maupun DM (Obloh *et al*, 2018;

Adebayo *et al*, 2021). Berbeda pada hasil penelitian di atas, penelitian yang dilakukan oleh Hawiset *et al* (2018) tidak menunjukkan adanya perubahan yang berarti dari pemberian ekstrak etanol MO dosis 100-300 mg/kg BB pada kadar MDA korteks, hipokampus, dan striatum otak tikus model diabetes neuropati.

d. **Superoksida Dismutase (SOD)**

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 100-400 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) mampu meningkatkan kadar SOD hipokampus dan striatum otak paska strok (Kirisattayakul *et al*, 2013), SOD hipokampus dan korteks frontalis subjek AD (Roy, 2014a; Sutalangka *et al*, 2013), SOD korteks serebral tikus dengan intoksikasi timbal (Alqahtani dan Albasher, 2021) dan SOD striatum dan korteks serebral tikus model diabetes neuropati (Hawiset *et al*, 2018). Penelitian Idoga *et al* (2018) juga menunjukkan hasil yang hampir serupa, dimana pemberian ekstrak metanol MO dengan dosis 250 atau 500 mg/kg BB selama 63 hari paska intoksikasi klorpirifos meningkatkan kadar SOD otak secara signifikan, didukung dengan hasil penelitian Omotoso *et al* (2018d) dengan pemberian ekstrak air MO dengan dosis 200 mg/kg BB pada tikus dengan intoksikasi nikotin. Pada penelitian yang lain, Omotoso *et al* (2018a) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 1,875 mg/ml secara peroral dalam 35 hari mampu meningkatkan kadar SOD hipokampus dan korteks prefrontalis tikus MS. Selain itu, pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari juga menunjukkan hasil yang serupa pada serebelum dengan intoksikasi cuprizone (Omotoso *et al*, 2018b).

e. **Katalase (CAT)**

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 100-400 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) mampu meningkatkan kadar CAT otak paska strok (Kirisattayakul *et al*, 2013), CAT hipokampus pada demensia (Sutalangka *et al*, 2013), CAT korteks serebral subjek dengan intoksikasi timbal (Alqahtani dan Albasher,

2021), dan CAT korteks serebral, hipokampus, dan striatum subjek diabetes neuropati (Hawiset *et al*, 2018). Hal tersebut juga didukung dengan hasil penelitian Omotoso *et al* (2018a) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 1,875 mg/ml secara peroral dalam 35 hari mampu meningkatkan kadar SOD hipokampus dan korteks prefrontalis tikus MS secara signifikan. Selain itu, pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari juga menunjukkan hasil yang serupa pada serebelum (Omotoso *et al*, 2018b). Selain dalam bentuk ekstrak, pemberian MO baik daun maupun biji dengan bentuk suplemen diet atau campuran pakan selama 14-90 hari meningkatkan kadar CAT pada otak tikus normal maupun DM (Obloh *et al*, 2018; Adebayo *et al*, 2021).

f. **Glutation/ Glutathione (GSH)**

Pemberian ekstrak air daun MO dosis 100 atau 200 mg/kg BB dosis tunggal mampu meningkatkan kadar GSH secara signifikan pada subjek dengan intoksikasi asetaminofen (Fotio *et al*, 2020). Selain itu, pemberian MO baik daun maupun biji, dengan bentuk suplemen diet atau campuran pakan selama 14-90 hari meningkatkan kadar GSH pada otak tikus normal maupun DM (Obloh *et al*, 2018; Adebayo *et al*, 2021). Hal tersebut juga diperkuat dengan hasil penelitian oleh Alqahtani dan Albasher (2021) yang menunjukkan adanya peningkatan kadar GSH korteks serebral pada tikus dengan intoksikasi timbal yang diberi ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB selama 14 hari secara peroral.

g. **Glutation Peroksidase (GPx)**

Pemberian MO (ekstrak alkohol daun dengan dosis 100-400 mg/kg BB secara p.o. hingga 21 hari) mampu meningkatkan kadar/aktivitas GPx hipokampus paska strok (Kirisattayakul *et al*, 2013), aktivitas GPx korteks serebral pada subjek model intoksikasi timbal (Alqahtani dan Albasher, 2021), dan GPx korteks serebral dan striatum subjek model diabetes neuropati (Hawiset *et al*, 2018). Penelitian Idoga *et al* (2018) juga

menunjukkan hasil yang hampir serupa, dimana pemberian ekstrak metanol MO dengan dosis 250 atau 500 mg/kg BB selama 63 hari paska intoksikasi klorpirifos meningkatkan kadar SOD otak secara signifikan. Selain dalam bentuk ekstrak, pemberian MO baik daun maupun biji dengan bentuk suplemen diet selama 14 hari meningkatkan kadar GPx pada otak tikus DM (Obloh *et al*, 2018).

h. **Nitric oxide (NO)**

Hasil penelitian Omotoso *et al* (2018a) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 1,875 mg/ml secara peroral dalam 35 hari menurunkan kadar NO hipokampus dan korteks prefrontalis tikus MS secara signifikan. Namun cukup berbeda dengan hasil di atas, penelitian oleh Obloh *et al* (2018) memberikan hasil bahwa pemberian MO baik daun maupun biji dengan bentuk suplemen diet selama 14 hari meningkatkan kadar NO pada otak tikus DM. Selain itu, penelitian yang lain oleh Omotoso *et al* (2018b) menunjukkan hasil yang cukup berbeda dari penelitian yang sebelumnya dimana pemberian ekstrak etanol MO dosis 15,6 mg/kg BB secara p.o. selama 35 hari meningkatkan kadar NO serebelum.

i. **Nitrotirosin**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 21 hari) mampu menurunkan nitrotirosin medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014).

11. **Molekul Penanda Pro-Apoptosis**

a. **B-Cell Lymphoma 2 Associated X (Bax)**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hingga 21 hari) mampu menurunkan Bax medula spinalis tikus model MS dan SCI, bahkan kadar Bax tersebut lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (Galuppo *et al*, 2014; Giacoppo *et al*, 2015). Pada studi *in vitro* oleh Rajan *et al* (2016), pemberian GMG-ITC dengan dosis 12-40 μ M meningkatkan kadar Bax sel astrositoma stase IV secara *dose dependent*. Selain menggunakan GMG, efek MO

dalam menurunkan kadar Bax juga didapatkan melalui ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari pada tikus dengan intoksikasi timbal, terutama Bax korteks serebral (Alqahtani dan Albasher, 2021).

b. **Kaspase-3/ Caspase-3**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hari) mampu menurunkan kaspase-3 medula spinalis tikus dengan SCI (Giacoppo *et al*, 2015). Hal tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Muhamed *et al* (2019) dimana pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia mampu menurunkan kadar kaspase-3 korteks serebral. Penurunan kadar kaspase-3 juga ditemukan pada korteks serebral tikus dengan intoksikasi timbal yang diberi ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari (Alqahtani dan Albasher, 2021).

12. **Molekul Pendana Anti-Apoptosis**

Pemberian metabolit biji MO, glukomoringin (GMG) (dosis 10 mg/kg BB secara i.p. selama 14 hingga 21 hari) mampu meningkatkan Bcl-2 medula spinalis tikus model MS dan SCI, bahkan melebihi kelompok kontrol normal (Galuppo *et al*, 2014; Giacoppo *et al*, 2015). Pada studi *in vitro* oleh Rajan *et al* (2016), pemberian GMG-ITC dengan dosis 24 μ M menurunkan kadar Bcl-2 sel astrositoma stase IV secara signifikan. Hal tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Muhamed *et al* (2019) dimana pemberian ekstrak etanol MO dengan dosis 400 mg/kg BB dosis tunggal atau 40 mg/kg BB selama 15 hari sebelum dan sesudah induksi hipoksia mampu meningkatkan kadar Bcl-2 korteks serebral. Kadar Bcl-2 juga meningkat pada korteks serebral tikus dengan intoksikasi timbal yang diberi ekstrak metanol daun MO dengan dosis 250 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari (Alqahtani dan Albasher, 2021).

BAB IV. PEMBAHASAN

4.1 *Moringa oleifera* Mempengaruhi Perilaku

1. MO Mempengaruhi Aktivitas *Rearing*, *Grooming*, dan *Locomotion*

Pada penelitian yang dilakukan oleh Omotoso *et al* (2018), tikus yang dengan intoksikasi nikotin mengalami perubahan struktur sitoarsitektur korteks serebelum, dimana neuron korteks tampak berkurang, kromatolisis, dan apoptosis. Perubahan akibat nikotin tersebut diduga oleh karena meningkatnya tingkat stres oksidatif, dibuktikan dengan peningkatan kadar MDA dan penurunan SOD. Salah satu jenis sel yang terdapat pada korteks serebelum adalah sel Purkinje, dimana sel tersebut berperan dalam fungsi serebelum, termasuk kemampuan motorik. Sehingga, neurodegenerasi sel Purkinje akan mempengaruhi kemampuan motorik yang ditunjukkan oleh penurunan aktivitas *rearing*, *lines crossing*, dan *locomotion*. Pemberian MO mampu meningkatkan aktivitas *rearing* pada tikus diduga karena metabolit dalam MO memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang baik, yang kemudian berperan dalam aktivitas *scavenging* radikal bebas dan juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan endogen (Omotoso *et al*, 2018).

Beberapa senyawa/metabolit dalam MO yang bersifat sebagai antioksidan antara lain asam askorbat, flavonoid, fenol, dan karotenoid. Salah satu anggota flavonoid yang paling banyak dijumpai dalam MO adalah kuersetin/*quercetin*. Kuersetin, flavonoid dengan gugus fenol hidroksil, telah diketahui memiliki kemampuan antioksidan dengan kegunaan terapeutik. Kuersetin, seperti anggota flavonoid yang lain, mampu menekan produksi ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS). Selain kuersetin, luteolin pada MO juga memiliki kemampuan antioksidan dan anti-inflamasi (Omotoso *et al*, 2018).

Berbeda dengan hasil penelitian Omotoso *et al* (2018), penelitian Bakre *et al* (2013) dan Islam *et al* (2020) menunjukkan hasil yang berbeda dimana pemberian MO menurunkan aktivitas *rearing*, *grooming*, dan *locomotion* tikus.

Penjelasan yang memungkinkan yaitu bahwa MO dapat menekan aktivitas CNS, baik melalui potensiasi jaras inhibitorik (GABA, glisin) atau inhibisi jaras eksitatorik (noradrenalin, asetilkolin). MO diduga mengandung senyawa yang bersifat agonis GABA atau antagonis terhadap dopamine (Bakre *et al*, 2013).

2. MO Mempengaruhi Perilaku Kecemasan

Kecemasan (*anxiety*) adalah suatu kondisi yang dicirikan dengan adanya rasa takut yang berlebihan atau irasional yang timbul akibat adanya stimulus. Timbulnya manifestasi somatik pada gangguan kecemasan dapat dijumpai seperti manifestasi pada kardiovaskular (palpitasi, *non cardiac chest pain*), respirasi (dispnea), neurologis (pusing, sakit kepala, tremor), *laryngeal (lump in the throat)*, dan gastrointestinal (diare, kram abdomen) (Islam *et al*, 2020). Kecemasan timbul dalam beberapa bentuk seperti serangan panik, fobia sosial, atau gangguan kecemasan generalisata (Islam *et al*, 2020). Mekanisme kecemasan timbul dari adanya ketidakseimbangan neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik, dimana ketika aktivitas neurotransmitter cenderung kepada transmisi GABA maka efek ansiolitik dapat terlihat. Sebaliknya, ketika sistem GABA-ergic terinhibisi maka akan timbul kondisi kecemasan, *restlessness*, dan bahkan kejang epilepsi (Ingale dan Gandhi, 2016).

Kemampuan sebagai ansiolitik, pada penelitian yang dilakukan oleh Islam *et al* (2020) dan Ingale dan Gandhi (2016), ditunjukkan oleh ekstrak MO. Aktivitas ansiolitik MO dievaluasi menggunakan tes EPM, *light/dark box* dan *hole board test*, dimana hasil ketiga tes tersebut menunjukkan bahwa MO memiliki kemampuan ansiolitik. Penjelasan mengenai hal tersebut yaitu bahwa MO memiliki banyak kandungan flavonoid, di antaranya apigenin dan krisin, yang mampu berinteraksi dengan reseptor GABA sehingga menimbulkan efek ansiolitik.

Berbeda dengan penelitian di atas, penelitian oleh Bakre *et al* (2013) mengindikasikan bahwa MO memiliki sifat ansiogenik. Hal tersebut ditunjukkan pada tes EPM dengan indikator subjek lebih suka berada di lengan tertutup dibandingkan dengan lengan terbuka, juga diperkuat oleh pemberian ekstrak yang menyebabkan penurunan *head dips* pada tes *Hole-board test*. Mekanisme dari efek ansiogenik MO yaitu bahwa MO mungkin memiliki senyawa/agen ansiogenik yang berinteraksi dengan reseptor 5HT

(5-hidroksitriptamin) dan/ atau GABA. Diketahui bahwa agonis 5-HT_{1b/2c} (TFMPP, mCPP), agonis *benzodiazepine receptor inverse* (FG 7142) dan antagonis reseptor GABA_A bersifat ansiogenik (pikrotoksin) (Bakre *et al*, 2013).

Perbedaan hasil yang didapatkan dari penelitian-penelitian di atas mungkin dikarenakan adanya perbedaan bentuk/ dosis/ cara pemberian ekstrak yang digunakan. Dimana pada penelitian Islam *et al* (2020) menggunakan ekstrak air/metanol/heksana/etil asetat daun MO sebesar 500 mg/kg BB dosis tunggal secara oral, penelitian oleh Ingale dan Gandhi (2016) menggunakan ekstrak air daun MO sebesar 250-500 mg/kg BB dosis tunggal secara intraperitoneal, sedangkan penelitian oleh Bakre *et al* (2013) menggunakan ekstrak etanol daun MO dengan dosis 250-2000 mg/kg BB dosis tunggal secara oral. Selain itu, tertera dalam artikel Bakre *et al* (2013), bahwa hasil penelitian mengenai kecemasan tampak *dose dependent*, dan dengan dosis yang lebih kecil memiliki kemungkinan untuk menimbulkan efek ansiolitik.

3. MO Mempengaruhi Perilaku Depresi

Depresi adalah sebuah *chronic mental illness* yang mempengaruhi *mood*, pikiran, dan perilaku dari individu yang mengalaminya. Depresi dapat menimbulkan gejala biologis atau emosional. Gejala biologis di antaranya kemunduran pikiran dan hilangnya nafsu makan. Gejala emosional seperti apatis, pesimisme, rendahnya *self esteem*, rasa bersalah yang dalam, bahkan munculnya keinginan untuk bunuh diri (Yadav *et al*, 2016). Keadaan depresi yang terus menerus diakibatkan oleh stres yang berlanjut dan/atau ketidakseimbangan neurokimiawi pada CNS. Stres oksidatif merupakan salah satu faktor utama dalam progresivitas depresi. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa stres oksidatif menyebabkan adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan kemampuan antioksidan sel-sel neuron dan jaringan, sehingga mampu menyebabkan penyakit-penyakit psikiatri atau neuropatologi, termasuk depresi (Kaur *et al*, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Yadav *et al* (2016) dan Kaur *et al* (2015) menunjukkan bahwa MO memiliki sifat sebagai antidepresan. Hal tersebut ditunjukkan oleh adanya penurunan waktu imobilitas pada tes TST dan FST. Salah satu mekanisme yang mendasari yaitu bahwa MO kaya akan

kandungan flavonoid dan glikosida. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa glikosida mampu terhidrolisis menjadi aglikon oleh enzim bakteri dan mukosa yang ada di intestinal, diubah menjadi metabolit terkonjugasi, lalu menyebrangi *blood brain barrier* (BBB) dan dapat memberikan pengaruh pada CNS (Kaur *et al*, 2015). Flavonoid yang ada pada MO juga menunjukkan kemampuan antioksidan yang baik. Hal tersebut membuat MO mampu menurunkan tingkat radikal bebas dan stres oksidatif pada jaringan CNS, sehingga mampu mencegah progresivitas depresi.

4. MO Mempengaruhi Tidur/Sedasi/Hipnotis

Tidur dan *wakefulness* diatur oleh jejaring nuklei otak yang memiliki interaksi yang kompleks, homeostatis terintegrasi dan regulasi sirkadian. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa proses tidur dipengaruhi oleh berbagai neurotransmitter yang berada pada sistem *GABA-ergic*, 5-HT, atau glutamat. GABA, salah satu neurotransmitter inhibitorik pada CNS, tidak hanya mengatur inhibisi sinaps melalui reseptor GABA_A, namun juga berperan dalam memerantarai eksitabilitas jejaringan neuron via reseptor GABA_A ekstra sinaps (Liu *et al*, 2020). Selain GABA, glutamat adalah salah satu neurotransmitter yang berperan dalam proses tidur. Glutamat adalah neurotransmitter eksitatorik, terutama pada korteks serebral, hipokampus, dan hipotalamus, yang berperan dalam aktivitas otonom, memori, dan tidur (Liu *et al*, 2020). Keseimbangan kadar dan aktivitas GABA dan glutamat dapat mempengaruhi tidur.

Penelitian yang dilakukan oleh Bakre *et al* (2013) dan Liu *et al* (2020) menunjukkan bahwa MO mampu meningkatkan kejadian, latensi, dan durasi tidur. Mekanisme yang mendasari diduga kuat karena aktivitas neurotransmitter dalam CNS. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada tikus yang diberi MO dan mengalami peningkatan aktivitas tidur, didapatkan peningkatan kadar GABA dan penurunan glutamat (Liu *et al*, 2020). Hal tersebut juga diperkuat dengan peningkatan GAD65 (glutamat dekarboksilase 65), enzim yang mengkatalisasi perubahan glutamat menjadi GABA dan karbon dioksida, yang ditemukan pada hipotalamus tikus yang diberi MO (Liu *et al*, 2020). Selain melalui mekanisme regulasi neurotransmitter CNS, tidur juga mungkin dipengaruhi oleh inhibisi yang dilakukan oleh metabolit MO pada

metabolisme pentobarbital, dimana pada kedua penelitian di atas kejadian tidur diinduksi oleh pentobarbital.

5. MO Mempengaruhi Kejang

Penelitian yang dilakukan oleh Bakre *et al* (2013), Ingale dan Gandhi (2016), serta Gonzales-Trujano *et al* (2018) menunjukkan bahwa MO dapat bertindak sebagai agen antikonvulsan, yang dibuktikan dari penurunan tingkat mortalitas akibat kejang, serta penurunan kejadian dan durasi kejang. Mekanisme yang mendasari salah satunya yaitu mengenai keseimbangan kadar/ aktivitas neurotransmiter. Adanya inhibisi sistem GABA-*ergic* dapat menyebabkan kecemasan, *restlessness*, dan kejang epilepsi. Perbaikan kejang dapat dipengaruhi oleh peningkatan GABA. Aktivitas GABA-mimetik yang terdapat pada MO ditunjukkan oleh hasil penelitian Liu *et al* (2020) yang mana MO mampu meningkatkan aktivitas GABA dan enzim pembentuk GABA, GAD65.

Penelitian oleh Gonzalez-Trujano *et al* (2018) menunjukkan bahwa efek antikonvulsan MO secara jelas terlihat dalam sediaan ekstrak heksana. Ekstrak heksana MO memiliki kandungan asam lemak asam heksadonat. Salah satu terapi yang digunakan dalam mengontrol epilepsi yaitu diet ketogenik, diet tinggi lemak, *adequate-protein*, dan karbohidrat rendah (Gonzalez-Trujano *et al*, 2018). Sehingga, kandungan asam lemak yang terdapat dalam ekstrak heksana MO diduga memiliki pengaruh khusus dalam pencegahan kejang.

Ketiga penelitian di atas menggunakan pentilenetetrazole (PTZ) untuk menginduksi kejadian kejang. PTZ diketahui dapat berinteraksi dengan proses neurotransmisi GABA. MO mampu melindungi hewan coba dari kejadian kejang dengan dugaan mekanisme lain yang memungkinkan yaitu bahwa senyawa/zat dari MO berinteraksi dengan PTZ, sehingga interaksi PTZ pada proses neurotransmisi GABA dapat dicegah (Bakre *et al*, 2013).

6. MO Mempengaruhi Performa Sensorimotor

Penelitian yang dilakukan Kirisattayakul *et al* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak MO mampu meningkatkan performa sensorimotor. Hal tersebut karena ekstrak MO, pada percobaan model iskemia serebral, mampu menurunkan area infark pada korteks dan striatum. Korteks serebral memiliki fungsi penting dalam penyimpanan memori dan penerimaan sensoris, serta

bersama dengan striatum memiliki peran yang penting dalam *motor planning and control* (Mendoza dan Schultz, 2013).

7. MO Mempengaruhi Respon Sensorik (sebagai Analgesik)

Penelitian yang dilakukan oleh Oyedepo *et al* (2014) menunjukkan bahwa MO memiliki efek analgesik. Terdapat beberapa mekanisme yang mungkin mendasari hal tersebut. Mekanisme pertama yaitu bahwa MO bekerja sebagai analgesik seperti obat-obatan opioid. Hal tersebut ditunjukkan pada penelitian Oyedepo *et al* (2014) bahwa pemberian MO bersamaan dengan naloxone, antagonis opioid, menghasilkan adanya peningkatan aktivitas analgesik pada hewan coba (peningkatan waktu latensi). Obat-obatan opioid bekerja melalui pengikatan pada kanal reseptor opioid (μ , δ , κ) yang akan menghambat adenil siklase, enzim yang mengubah adenosin trifosfat (ATP) menjadi siklik adenosin monofosfat (AMP), yang kemudian meningkatkan efluks K^+ dan menghambat influks Ca^{2+} sehingga menghambat *neuronal firing* dan *release* (Oyedepo *et al*, 2014). Selain mekanisme tersebut, efek analgesik yang dihasilkan oleh MO dapat terjadi melalui antagonisme terhadap reseptor NDMA (n-metil-d-aspartat). Salah satu efek dari aktivasi reseptor NMDA adalah peningkatan eksitabilitas neuron pada kornu dorsalis CNS yang kemudian meningkatkan produksi neurotransmitter seperti substansi P, yang memiliki peran penting dalam persepsi rasa sakit (Oyedepo *et al*, 2014).

4.2 *Moringa oleifera* Mempengaruhi Kognitif

MO memiliki pengaruh yang positif dalam kemampuan belajar dan memori. Bakre *et al* (2013) menunjukkan dalam penelitiannya bahwa terdapat peningkatan alternasi spontan pada tes *Y-maze* tikus yang diberi MO. Alternasi spontan pada tes *Y-maze* digunakan untuk mengukur kemampuan jangka pendek pada hewan coba, terutama tikus. Tikus harus mengingat lengan labirin terakhir yang ia kunjungi agar dapat memilih lengan selanjutnya untuk dimasuki. Selain memori jangka pendek, tes *Y-maze* juga dapat menjadi tes untuk mengetahui kemampuan memori spasial hewan coba.

Berbagai subarea hipokampus memiliki peran yang berbeda dalam kemampuan memori spasial. Dari penelitian yang ada, lesi pada hipokampus ventral tidak memiliki pengaruh apapun dalam memori spasial. Namun, salah

satu area yang paling berperan dalam fungsi tersebut adalah hipokampus dorsal. Selain berperan dalam pengkodean memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang, hipokampus dorsal juga berfungsi sebagai penyedia peta spasial lingkungan individu. Hipokampus dorsal memproses informasi yang sebelumnya sudah disimpan serta *working memory* yang sedang berjalan dan kemudian digunakan untuk menyediakan lokasi spasial. Adanya lesi pada area ini akan menyebabkan adanya gangguan pada *goal-directed navigation* dan kemampuan mengingat lokasi. Proses pengkodean memori spasial melibatkan peran penting CA1, CA3, dan girus dentatus hipokampus, terutama hipokampus dorsal, sedangkan proses *recall* khususnya melibatkan CA3 (Sutalangka *et al*, 2013).

Pemberian MO mampu menurunkan *escape latency* hewan coba dan meningkatkan waktu retensi memori. Perubahan tersebut bahkan lebih baik dari pada kelompok tikus yang diberi donepezil dan/atau vitamin C. Mekanisme yang memungkinkan yaitu melibatkan situs multitarget dari MO itu sendiri. Pada proses retensi memori, berbagai faktor mempengaruhi kecepatan/ kemampuan dalam proses tersebut di antaranya fungsi kolinergik, fungsi dopaminergik, densitas neuron, serta aliran vaskular serebral. MO tidak hanya diketahui mampu menekan aktivitas AChE, namun juga membantu meningkatkan densitas neuron, efek vasodilatasi, dan memodulasi transmitter monoamine seperti dopamine (Sutalangka *et al*, 2013). Efek perbaikan memori oleh MO juga diduga melalui kemampuan MO untuk menurunkan biomarker stres oksidatif dan meningkatkan fungsi kolinergik. Selain itu, MO memiliki kemampuan sebagai vasodilator sehingga meningkatkan aliran darah otak dan juga menekan kerja monoamine oksidase sehingga meningkatkan fungsi dopaminergik. Hal tersebut juga didukung oleh studi-studi yang telah dilakukan sebelumnya, dimana MO kaya akan flavonoid, dan flavonoid diketahui mampu memulihkan neurodegenerasi (Sutalangka *et al*, 2013).

4.3 *Moringa oleifera* Mempengaruhi Morfologi dan Histomorfologi CNS

1. Volume, Massa, Edema, Fibrosis, dan Infark Otak

Pada penelitian yang dilakukan Galuppo *et al* (2015), tampak bahwa pemberian MO mampu memperbaiki volume, edema, dan gambaran fibrosis

otak model iskemia. Kerusakan pada otak, termasuk penurunan volume, diakibatkan oleh adanya kerusakan arsitektur struktural otak akibat iskemia. Terutama pada hipokampus, salah satu area otak yang sangat sensitif, tampak adanya edema dan infiltrat sel-sel inflamasi yang berada pada area perivaskuler (Galuppo *et al*, 2015). Selain itu, pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa iskemia sangat mengganggu/ menghambat proses neurogenesis pada hipokampus (Zeng *et al*, 2019). Iskemia juga menyebabkan adanya infiltrasi limfosit dan neutrofil pada serebelum dan korteks diencephalon (Galuppo *et al*, 2015).

Pemberian MO mampu mencegah/ memperbaiki hal-hal di atas, diduga karena MO, terutama metabolit GMG-ITC, mampu mencegah produksi molekul-molekul inflamasi, seperti TNF- α , yang terlibat dalam progresivitas iskemia menuju strok. Selain itu, GMG-ITC MO juga mampu mencegah peningkatan kadar p-selektin, molekul adhesi yang menstimulasi leukosit dan sel-sel inflamasi lainnya menginfiltrasi area iskemik. P-selektin juga berperan dalam perlekatan platelet pada dinding vaskuler yang akan mengeksaserbasi proses neurodegenerasi. Selain mempengaruhi TNF- α dan p-selektin, MO juga mempengaruhi faktor-faktor neurotropik yang terlibat dalam proses pertumbuhan neurogenesis, pertumbuhan neurit, dan juga plastisitas sinaps (Zeng *et al*, 2019). Sehingga, pemberian MO secara tidak langsung akan membantu mencegah progresivitas neurodegenerasi sehingga penurunan volume jaringan normal, peningkatan area infark, edema, dan/ atau fibrosis dapat dicegah/ diperbaiki (Galuppo *et al*, 2015).

2. Neuron dan Densitas Neuron

Penelitian yang dilakukan oleh Ozor *et al* (2020) menunjukkan bahwa pada MO mampu memperbaiki gambaran neuron dan tingkat densitas neuron pada hewan coba dengan penyakit neurodegeneratif, *Alzheimer's Disease* (AD). Pada AD, ditemukan adanya konektivitas antarneuron yang buruk, kematian neuron (*neuronal loss*) pada hampir seluruh area otak, terutama pada serebelum dan hipokampus, serta penurunan densitas spina dendritik. Pemberian MO mampu memperbaiki densitas neuron diduga karena beberapa hal. Pertama, MO mampu memperbaiki kadar-kadar faktor neurotropik, seperti BDNF, NGF, neurotropin-3, yang memiliki peran penting dalam neurogenesis, pertumbuhan neurit, dan plastisitas sinaps (Zeng *et al*, 2019). Kedua, MO kaya

akan metabolit yang memiliki kemampuan antioksidan yang baik, seperti kuersetin dan kaempferol, yang mampu menurunkan tingkat kerusakan akibat stres oksidatif, dengan menurunkan kadar peroksidasi lipid dan menghambat pembentukan radikal bebas (Ekong *et al*, 2017). Dan ketiga, MO mampu menurunkan kadar plak amiloid otak tikus AD, dimana deposisi plak amiloid akan menginduksi neurodegenerasi jaringan sekitarnya (Ozor *et al*, 2020).

3. Jaringan Ikat

Jaringan ikat adalah komponen struktural tubuh yang pada jaringan ditemukan dalam matriks ekstraseluler. Jaringan ikat memiliki peran penting dalam fungsi CNS karena berfungsi mempertahankan posisi dan bentuk jaringan. Penelitian yang dilakukan oleh Galuppo *et al* (2014) dan Giacoppo *et al* (2015) menunjukkan bahwa MO mampu memperbaiki kerusakan yang terjadi pada jaringan ikat, terutama jaringan ikat kolagen dan retikuler. Terdapat beberapa dugaan yang dapat menjelaskan mekanisme hal tersebut. Pertama, MO diketahui mampu menurunkan kadar matriks metaloproteinase (MMP), terutama MMP9, yang terlibat dalam degradasi jaringan ikat (Galuppo *et al*, 2015). Sehingga, penurunan MMP akan mencegah kerusakan jaringan ikat. Penjelasan kedua yaitu bahwa MO memiliki kandungan asam amino yang tinggi. Asam amino sangat dibutuhkan dalam pemeliharaan dan pertumbuhan jaringan ikat, terutama sebagai bahan pembangun serat-serat kolagen dan elastin (Murad, 2019). Ketiga, bahwa kerusakan jaringan ikat dapat disebabkan oleh stres oksidatif pada jaringan. MO diketahui kaya akan flavonoid yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan, sehingga pemberian MO mampu menurunkan tingkat stres oksidatif.

4. Infiltrat Leukosit

Penelitian yang dilakukan oleh Galuppo *et al* (2014), Galuppo *et al* (2015), dan Giacoppo *et al* (2015) menunjukkan bahwa pemberian MO mampu menurunkan tingkat infiltrasi leukosit pada jaringan neuron, pada model hewan coba iskemia. Gronberg *et al* (2014) pada penelitiannya menunjukkan bahwa pada kejadian iskemia, jenis leukosit yang banyak dijumpai pada jaringan iskemia adalah neutrofil terutama pada hari pertama hingga ketiga, makrofag, terutama pada hari ketiga hingga ketujuh, sel T CD3, CD4, CD5, CD8, dan neutrofil. Infiltrasi leukosit yang dijumpai pada kejadian iskemia mampu dicegah dengan pemberian MO. Hal tersebut diduga karena adanya kandungan

kuersetin, luteolin, dan flavonoid lain pada MO. Kuersetin dan luteolin diketahui mampu menghambat aktivasi sel T serta menurunkan tingkat neutrofil (Hosseinzade *et al*, 2019).

5. Myelin, Akson, dan Dendrit

Penelitian yang ada menunjukkan bahwa MO mampu memperbaiki tingkat myelinisasi dan akson medula spinalis tikus MS, serta meningkatkan percabangan dendrit pada hipokampus subjek iskemia. Pada MS, myelin dari neuron mengalami demyelinisasi, terutama akibat dari adanya respon imun abnormal yakni menyerang akson-akson bermyelin pada CNS (Bando, 2020). Setelah myelin rusak, maka akson akan berdegenerasi dan mengalami perubahan morfologi. Pada keadaan iskemia, spina dendrit akan berdegenerasi. Pemberian MO mampu memperbaiki keadaan-keadaan tersebut diduga karena beberapa hal. Pertama, MO mampu menghambat aktivitas reseptor CD44, yang memiliki peran dalam perlekatan sel-sel yang menginfiltrasi jaringan (Galuppo *et al*, 2014). MO juga mampu menekan aktivitas-aktivitas leukosit yang menjadi salah satu faktor utama dalam kerusakan myelin. Kedua, MO mampu memperbaiki kadar-kadar faktor neurotropik, seperti BDNF, NGF, neurotrophin-3, yang memiliki peran penting dalam neurogenesis, pertumbuhan neurit, dan plastisitas sinaps (Zeng *et al*, 2019). Ketiga, MO kaya akan metabolit yang memiliki kemampuan antioksidan yang baik, seperti kuersetin dan kaempferol, yang mampu menurunkan tingkat kerusakan akibat stres oksidatif, dimana stres oksidatif mampu menekan pertumbuhan dan aktivitas neuron (Ekong *et al*, 2017).

6. Plak Amiloid

Pemberian MO mampu mencegah deposisi plak amiloid pada CNS (Roy, 2014; Ozor *et al*, 2020). Hal tersebut karena diduga karena kandungan kuersetin MO. Kuersetin MO mampu menghambat agregasi beta amiloid dengan cara mencegah pembentukan oligomer spesies beta amiloid. Selain itu, kuersetin juga memiliki efek destabilisasi fibril-fibril beta amiloid. Kuersetin memiliki gugus hidroksil yang tinggi, dimana semakin tinggi kandungan gugus hidroksil flavonoid, maka semakin tinggi pula kemampuannya sebagai anti-amiloidogenik (Khan *et al*, 2020).

7. Apobodi

Penelitian yang ada menunjukkan bahwa MO mampu menurunkan gambaran apobodi pada jaringan CNS tikus model MS dan iskemia. Apobodi adalah vesikel ekstraseluler yang berisi partikel/substansi sel yang berapoptosis (Battistelli, 2020). Apobodi muncul ketika sel-sel mengalami apoptosis, sebelum akhirnya difagositosis oleh leukosit. MO MO mampu menurunkan kadar apobodi jaringan diduga karena MO mampu menurunkan molekul-molekul pro-apoptosis seperti Bax dan kaspase-3, serta meningkatkan molekul antiapoptosis, khususnya Bcl-2 (Galuppo *et al*, 2014; Giacoppo *et al*, 2015; Alqahtani dan Albasher, 2021). Kadar molekul anti-apoptosis yang meningkat akan mencegah/menghambat terjadinya apoptosis, sehingga apobodi tidak terbentuk.

8. Vaskular

Penelitian yang dilakukan Galuppo *et al* (2015), Aremu *et al* (2018), dan Muhamed *et al* (2019) menunjukkan bahwa pemberian MO mampu memperbaiki keadaan vaskular pada keadaan infeksi maupun iskemia. Hal tersebut diduga karena pengaruh flavonoid, salah satunya kuersetin, yang terdapat pada MO. Kuersetin diketahui memiliki efek positif terhadap pembuluh darah/ vaskular di antaranya yaitu memberikan efek vasodilator pada endotel, mengurangi molekul adhesi dan marker-marker inflamasi, dan memiliki efek protektif terhadap NO dan fungsi endotel terutama pada keadaan stres oksidatif (Patel *et al*, 2018).

4.4 *Moringa oleifera* Mempengaruhi Biomolekul

1. Protein Total

Pemberian MO diketahui mampu meningkatkan protein total dalam otak secara signifikan (Ismaila *et al*, 2013). Hal tersebut dapat terjadi diduga karena kandungan MO yang kaya akan protein. Pada bubuk daun terkandung setidaknya 28-30% protein, dimana 3,1% albumin, 0,3% globulin, 2,2% prolamin, 3,5% glutelin, dan 70,1% *insoluble proteins* (Teixeira *et al*, 2014). Selain itu, seluruh asam amino esensial terkandung dalam MO, terutama pada daun dan polong. Asam amino adalah senyawa organik yang mengandung gugus amino (NH₂), sebuah gugus asam karboksilat (COOH), dan salah satu gugus lainnya, terutama dari kelompok 20 senyawa yang memiliki rumus dasar

$\text{NH}_2\text{CHR}\text{COOH}$, dan dihubungkan bersama oleh ikatan peptida untuk membentuk protein (Krisnadi, 2015). Asam amino esensial adalah asam amino yang tidak dapat dibentuk oleh tubuh manusia, sehingga sangat dibutuhkan dalam asupan makanan sehari-hari. Asam amino esensial lisin, triptofan, fenilalanin, metionin, leusin, isoleusin, dan valin, serta dua asam amino semi-esensial yaitu arginin dan histidin. MO mengandung kesepuluh asam amino tersebut, namun kadar asam amino arginin, leusin, valin, dan lisin adalah yang paling tinggi ditemukan, terutama pada daun (Dhakar *et al*, 2011).

2. Protein Transmembran (P-selektin)

P-selektin adalah protein yang diproduksi oleh platelet dan sel endotel, yang memiliki fungsi sebagai molekul adhesi (Moral dan Garcia, 2018). P-selektin memiliki fungsi penting dalam proses rekrutmen leukosit dan agregasi platelet pada area inflamasi. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa blokade dari adhesi p-selektin memiliki efek yang besar dalam pencegahan terjadinya jejas pada jaringan akibat iskemi/reperfusion ataupun pada pembentukan aterosklerosis (Sperandio dan Ley, 2005). Pemberian MO mampu menurunkan kadar p-selektin, sehingga akan mencegah agregasi leukosit dan menghambat pembentukan jejas pada jaringan. Hal yang mendasari hal tersebut diduga karena MO mengandung flavonoid. Kuersetin, salah satu flavonoid yang banyak terkandung dalam MO, memiliki kemampuan untuk menurunkan ekspresi p-selektin (Oh, 2012).

3. Protein/ Enzim Intraseluler

a. Ca^{2+} -ATPase

Pemberian MO secara signifikan meningkatkan aktivitas Ca^{2+} -ATPase intraseluler otak tikus. Ca^{2+} -ATPase adalah salah satu transporter yang terlibat dalam homeostasis Ca^{2+} , yaitu yang bertugas untuk mengeluarkan ion Ca^{2+} dari dalam sel. Ca^{2+} intraseluler adalah elemen esensial yang dibutuhkan agar aktivitas sel, yang berkaitan erat dengan proses perkembangan sel, aktivitas mitosis, respon imun, kontraksi otot, endo- dan eksositosis, atau modulasi neuron, dapat berjalan dengan normal. Hal yang menyebabkan MO mampu meningkatkan aktivitas Ca^{2+} -ATPase intraseluler, selain kandungan kalsium MO yang cukup tinggi, yaitu bahwa MO memiliki kandungan protein yang tinggi. Diet tinggi protein membantu penyerapan kalsium pada usus (Ismaila *et al*, 2013).

b. NADH dehidrogenase

Mitokondria memiliki peran vital dalam pembentukan dan regulasi bioenergetik sel yang memproduksi molekul ATP melalui fosforilasi oksidatif. Fungsi tersebut sangat berkaitan dengan proses-proses perkembangan neuron, konektivitas, plastisitas, dan diferensiasi sel. Enzim NADH dehidrogenase adalah kompleks *mitochondrial oxidative phosphorylation respiratory chain* pertama dan terbesar (Muhammed *et al*, 2020). Enzim tersebut memproduksi gradien elektrokimiawi dalam proses fosforilasi oksidatif untuk akhirnya bisa memproduksi molekul ATP. Dalam keadaan neurotoksisitas, pemberian MO mampu meningkatkan kembali kadar NADH dehidrogenase. Hal tersebut mungkin karena aktivitas antioksidan dari MO, yang mengandung polifenol bioaktif (*catechin*, kuersetin, dan kaempferol) terhadap ROS dan mencegah terjadinya kerusakan akibat stres oksidatif (Muhammed *et al*, 2020).

c. ATP-ase

Enzim ATP-ase adalah enzim tipe *membrane-bound* yang terkoneksi dengan lipoprotein membran sel. ATP-ase memiliki fungsi penting dalam proses pelepasan dan absorpsi *biogenic amines* (produk dekarboksilasi asam amino) dalam CNS (Muhammed *et al*, 2020). Dalam keadaan neurotoksisitas, pemberian MO mampu meningkatkan kembali kadar ATP-ase. Hal tersebut mungkin karena aktivitas antioksidan dari MO, yang mengandung polifenol bioaktif (*catechin*, kuersetin, dan kaempferol) terhadap ROS dan mencegah terjadinya kerusakan akibat stres oksidatif (Muhammed *et al*, 2020).

d. ERK2 (p42) / fosfo-ERK (p42/44)

Keluarga MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), termasuk ERK 1/2 (p42/44) (*extracellular signal-regulate kinase 1/2*), protein kinase yang, bila terfosforilasi, secara umum digunakan sebagai tolak ukur dari berbagai kaskade seluler. Aktivasi ERK1/2 merupakan instrumen bagi banyak jaras pensinyalan, target protein kinase, dan sistem-sistem reseptor. ERK1/2 yang teraktivasi akan memfosforilasi substrat-substrat pada sitoplasma ataupun nukleus, hingga akhirnya mengaktifkan protein tertentu, yang kemudian berperan dalam proses proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan proses-proses sel yang lain (Kong *et al*, 2019). Sebagai contoh, aktivasi

MAPK, seperti subfamili ERK1/2, JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), dan p38, mengakibatkan fosforilasi I κ B- α , yang menyebabkan translokasi nuklear NF κ B dan transkripsi gen untuk produksi sitokin-sitokin dan mediator inflamasi (Galuppo *et al*, 2014). Selain itu, aktivasi MAPK dapat dipicu oleh adanya luka pada saraf (*nerve injury*) sel-sel glial. Inhibitor-inhibitor MAPK mampu menurunkan hipersensitivitas rasa sakit akibat jejas pada saraf, terutama fosfo-ERK1/2 pada spinal cord terlibat pada proses rasa sakit neuropati, dimana fosforilasi ERK meningkat. Pemberian GMG-ITC dari MO menunjukkan gambaran adanya inhibisi fosfo-ERK1/2, yang juga tampak pada pengaruh obat-obatan anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) (Galuppo *et al*, 2014).

e. Protein kinase B/ Akt/ Fosfo-Akt

Protein kinase B (Akt) adalah kinase, enzim yang berperan untuk memberikan fosfat (PO_4^{3-}) pada molekul lain, tipe serine/threonine yang teraktivasi bila adanya stimuli pada sel seperti hormon, faktor pertumbuhan, dan komponen matrik ekstraseluler (Nicholson dan Anderson, 2002). Akt memfosforilasi dan meregulasi fungsi dari banyak protein seluler yang terlibat dalam proses-proses metabolisme, apoptosis, dan proliferasi. Selain itu, aktivasi Akt diketahui juga terlibat dalam fungsi protein-protein *learning-related* dan juga dalam plastisitas sinaps (Zhou *et al*, 2018). Pemberian GMG-ITC dari MO mampu meningkatkan ekspresi Akt pada tikus model AD, sehingga terdapat implikasi bahwa MO memiliki kemampuan untuk memperbaiki fungsi belajar dan memori melalui peningkatan Akt.

f. Growth Associated Protein 43 (GAP-43)

GAP-43 adalah protein yang meregulasi dinamika aktin dan vesikel presinaptik pada terminal akson, sehingga berperan memfasilitasi pertumbuhan, regenerasi, dan plastisitas akson (Chung *et al*, 2020). GAP-43, yang hanya terdapat pada CNS, sangat tinggi diekspresikan terutama pada periode pertumbuhan akson aktif dan sinaptogenesis, dan sangat memiliki peran penting dalam proses *neurodevelopment*. Ketika dewasa, GAP-43 minim diekspresikan di banyak area otak, namun sangat tinggi diekspresikan pada area-area otak yang terlibat dalam belajar dan memori, seperti neokorteks dan hipokampus dan juga tinggi ditemukan pada proses

neurogenerasi paska jejas (Chung *et al*, 2020). Pemberian ekstrak biji MO mampu meningkatkan kadar GAP-43 pada tikus model iskemia/reperfusi dan juga AD, walau belum diketahui secara pasti mekanisme yang mendasari hal tersebut.

g. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

BDNF adalah protein anggota famili neurotrofin yang memiliki fungsi vital dalam *survival* dan diferensiasi neuron pada masa perkembangan. Pada otak dewasa, BDNF dipertahankan dalam kadar yang tinggi untuk meregulasi transmisi sinaptik eksitatorik dan inhibitorik serta *activity-dependent plasticity* (Miranda *et al*, 2019). BDNF sangat dibutuhkan dalam CNS. Defisit BDNF diketahui terdapat pada beberapa penyakit mental yaitu demensia, depresi mayor, Alzheimer, dan sindrom Cushing's (Numakawa *et al*, 2010). Pemberian MO mampu meningkatkan kadar BDNF otak tikus model AD dan juga iskemik/reperfusi. Hal tersebut diduga karena kandungan flavonoid yang terdapat dalam MO. Penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al* (2013) menunjukkan bahwa luteolin dan isorhamnetin, dua jenis flavonoid yang juga terdapat pada MO, mampu meningkatkan kadar BDNF secara signifikan melalui aktivasi/fosforilasi reseptor estrogen.

h. Nerve Growth Factor (NGF)

NGF merupakan faktor neurotropik yang pertama kali ditemukan, yang memiliki peran penting dalam proteksi *survival* dan *neurodevelopment* neuron-neuron simpatis, sensoris dan kolinergik *forebrain* (Aloe *et al*, 2015). NGF berperan dalam perkembangan dan pertumbuhan neurit, baik akson maupun dendrit, secara *in vivo* maupun *in vitro* dan perbaikan neuron paska iskemia, bedah, atau jejas akibat kimawi. Pemberian MO mampu meningkatkan kadar NGF otak tikus model iskemik/reperfusi secara signifikan. Hal tersebut diduga karena kandungan flavonoid yang terdapat dalam MO. Penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al* (2013) menunjukkan bahwa luteolin dan isorhamnetin, dua jenis flavonoid yang juga terdapat pada MO, mampu meningkatkan kadar NGF secara signifikan melalui aktivasi/fosforilasi reseptor estrogen.

i. Neurotrophin-3

Neurotrophin-3 (NT-3) merupakan salah satu anggota faktor pertumbuhan yang disebut *neurotrophin* / neurotrofin/ neurotrophin yang memiliki peran terutama dalam sistem saraf pusat. NT-3 terlibat dalam pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup neuron, serta berperan penting dalam formasi sinaps (So dan Xu, 2015). Pemberian MO mampu meningkatkan neurotrophin-3 hipokampus pada tikus model iskemia/reperfusi secara signifikan (Zeng *et al*, 2019). Namun, belum diketahui secara pasti mekanisme yang mendasari hal tersebut.

j. Sinaptofisin

Sinaptofisin adalah protein vesikular presinaps yang biasa digunakan sebagai *marker* plastisitas dan integritas sinaps (Squire, 2009). Sinaptofisin memiliki peran dalam proses eksositosis, endositosis, pembentukan sinaps, dan biogenesis dari vesikel-vesikel sinaps (Kwon dan Chapman, 2011). Pemberian MO mampu meningkatkan ekspresi sinaptofisin hipokampus pada tikus model iskemia/reperfusi (Zeng *et al*, 2019). Hal tersebut mungkin karena kandungan flavonoid yang terdapat dalam MO. Luteolin dan isorhamnetin, flavonoid dalam MO, diketahui mampu meningkatkan aktivasi reseptor estrogen (Xu *et al*, 2013). Estrogen diketahui memiliki kemampuan untuk mengatur kadar sinaptofisin, terutama pada regio CA1 hipokampus (Pickel dan Segal, 2014).

k. Glukosa 6-Fosfat Dehidrogenase (G6PDH) dan Laktat Dehidrogenase (LDH)

G6PDH adalah enzim yang berperan dalam jalur pentosa fosfat, jalur oksidasi glukosa untuk membentuk *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan pentosa (ribosa-5-fosfat) (Suhartati *et al*, 2007). NADPH memiliki fungsi untuk memperbaiki efek dari radikal bebas yang terus diproduksi selama proses-proses fisiologis. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa defisiensi G6PDH akan mengakibatkan penurunan produksi energi dan ribosa melalui jalur pentosa fosfat (Gbadamosi *et al*, 2019). Laktat dehidrogenase adalah enzim intraseluler yang membantu menghasilkan energi melalui perannya yang mengubah asam piruvat menjadi asam laktat selama proses glikolisis. G6PDH dan juga LDH adalah dua enzim yang memiliki peran vital dalam

jalur bioenergetik glukosa. Pemberian MO mampu meningkatkan kadar G6PDH dan juga LDH diduga karena MO mampu mencegah terjadinya gangguan proses bioenergetik glukosa pada korteks dan hipokampus dan juga meningkatkan kemampuan sel dalam mencegah radikal bebas melalui sintesis enzim-enzim antioksidan (Gbadamosi *et al*, 2019). Hal tersebut mengimplikasikan bahwa selain memiliki efek neuroprotektif melalui kemampuannya sebagai antioksidan, MO juga mampu meningkatkan kemampuan neuron untuk memproduksi energi.

4. Faktor Transkripsi

a. ***Nuclear Factor Kappa B (NFkB) dan Nuclear Factor Kappa B Inhibitor Alpha (IκB-α)***

NFkB adalah salah satu faktor transkripsi yang berperan dalam produksi mediator atau protein inflamasi. Pada kondisi fisiologis, NFkB berada dalam sitoplasma dan berlekatan dengan protein regulator IκB. Jika terdapat stimulus seperti infeksi, sinyal-sinyal ekstraseluler, stres oksidatif dan juga inflamasi, IκB akan terfosforilasi oleh enzim IκB kinase (Giacoppo *et al*, 2015). Setelah NFkB terlepas dari IκB, maka ia akan berpindah ke nukleus, dan kemudian akan mengaktifasi transkripsi berbagai gen-gen proinflamasi. Pemberian MO mampu mencegah degradasi IκB, terutama IκB-α, serta menurunkan ekspresi dan mencegah translokasi NFkB. Mekanisme hal tersebut mungkin melalui proses MO menghambat salah satu atau lebih dari tahap-tahap aktivasi NF-κB, baik melalui penghambatan pada proses interaksi antara reseptor dan *ligand*, penghambatan aktivasi MAPK, atau penghambatan fosforilasi IκB (Harahap *et al*, 2015).

b. ***Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 (Nrf2)***

Nrf2 merupakan salah satu faktor endogen yang terlibat dalam respon sel terhadap stres oksidatif. Nrf2 akan berpindah/*translocated* menuju nukleus dan berikatan dengan *antioxidant response element (ARE)* untuk meningkatkan regulasi gen-gen antioksidan, seperti SOD, katalase, peroksidase, sebagai respon terhadap adanya stres oksidatif (Adeyi *et al*, 2021). Pemberian MO mampu menurunkan ekspresi Nrf2 pada kasus neurotoksisitas namun belum diketahui secara pasti mekanisme yang mendasari hal tersebut.

c. *cAMP Response Element-Binding Protein (CREB)/ fosfo-CREB*

CREB adalah faktor nuklear protein kinase A (PKA), yang memiliki peran esensial dalam plastisitas sinaps dan fungsi memori CNS (Zhou *et al*, 2018). Pemberian MO mampu meningkatkan ekspresi CREB. Hal yang mendasari diduga karena beberapa hal. Pertama, bahwa MO mengandung banyak *polyunsaturated fatty acids* (PUFA/ PUFAs) (Zhou *et al*, 2018). Sebelumnya telah diketahui bahwa suplementasi PUFA mampu meningkatkan plastisitas sinaps hipokampus dan juga meningkatkan fungsi kognitif. Selain karena PUFA, peningkatan CREB dapat terjadi karena efek flavonoid dari MO. Penelitian-penelitian yang ada menunjukkan bahwa isorhamnetin, kuersetin, dan kaempferol mampu meningkatkan kadar CREB secara signifikan pada beberapa model hewan coba (Sharma *et al*, 2019)

5. Matriks Metaloproteinase-9 (MMP9)

MMP9 adalah salah satu enzim tipe matriksin golongan metaloproteinase yang bertugas dalam *remodeling* jaringan dengan mendegradasi matriks ekstraseluler dan mengaktivasi sitokin dan kemokin (Teplov dan Geffen, 2017). MMP-9 diproduksi oleh berbagai tipe sel seperti kardiomyosit, sel endotel, neutrofil, makrofag, dan fibroblas. Aktivasi MMP yang teraktivasi akan mengakibatkan kerusakan progresif dalam komponen matriks ekstraseluler. Pemberian MO mampu menurunkan ekspresi MMP9, khususnya pada model iskemia. Hal tersebut mungkin karena kandungan flavonoid kuersetin, kaempferol, dan luteolin yang terdapat dalam MO. Efek inhibitorik MMP pada flavonoid melibatkan kemampuan antioksidan yang bergantung pada gugus hidroksil dari struktur flavonoid tersebut (Ronsisvalle *et al*, 2020). Penelitian oleh Ronsisvalle *et al* (2020) menunjukkan bahwa kuersetin, kaempferol, dan luteolin mampu menurunkan ekspresi MMP9, walaupun efek inhibitorik tersebut masih di bawah MMP1.

6. Neurotransmitter

a. Asetilkolin (Ach)

Asetilkolin adalah neurotransmitter pada *neuromuscular junctions*, pada sinaps dalam ganglia sistem motorik viseral, dan pada berbagai area sistem saraf pusat, serta berperan vital dalam proses kognitif, *arousal*, dan juga atensi CNS (Sunderland, 2001). Pemberian MO diketahui mampu

meningkatkan kadar Ach CNS. Hal tersebut diduga karena efek inhibitorik yang dilakukan oleh flavonoid dalam MO terhadap AChE, enzim yang mendegradasi Ach. Penelitian yang dilakukan oleh Xie *et al* (2014) menunjukkan bahwa pada flavonoid, gugus hidroksil dalam cincin A memiliki kemampuan untuk menginhibisi AChE, dan hidroksilasinya meningkatkan afinitas terhadap AChE. Hal tersebut dapat mencegah perlekatan AChE pada Ach.

b. Serotonin

Serotonin merupakan salah satu neurotransmitter yang memodulasi aktivitas saraf dan proses-proses neuropsikologis. Selain dalam CNS, serotonin juga banyak terdapat di sistem lain, seperti pengaturan kardiovaskular, motilitas saluran cerna, latensi ejakulasi, dan kontrol kandung kemih (Berger *et al*, 2009). Hampir seluruh area otak mengekspresikan reseptor serotonin. Berbagai proses-proses *neurobehavioral* dan *neuropsychological* yang dimodulasi oleh serotonin antara lain *mood*, persepsi, *reward*, amarah, agresi, nafsu makan, memori, seksualitas, atensi, dan banyak lainnya (Berger *et al*, 2009). Pemberian MO mampu meningkatkan kadar serotonin otak. Hal tersebut mungkin karena metabolit-metabolit yang ada pada MO. Penelitian yang dilakukan oleh Nair *et al* (2020) menunjukkan bahwa metabolit-metabolit yang terdapat pada MO, yakni *9,9-biacthracene*, *4-Methoxycinnamic acid*, *cinnamic acid*, *(E)-p-coumaric acid*, *pyrogallol*, dan *ostruthin* mampu berikatan secara *docking* pada *sodium dependent serotonin transporter* (SERT), dimana *blocking* tersebut akan meningkatkan kadar serotonin.

c. Dopamine

Dopamine adalah salah satu neurotransmitter tipe monoamin, yang diproduksi baik dalam sistem saraf pusat maupun perifer, yang teraktivasi setelah berikatan dengan reseptor *G protein-coupled* (Klein *et al*, 2018). Dopamine memiliki peran dalam fungsi neuromodulasi, seperti kontrol motorik, motivasi, *reward*, fungsi kognitif, maternal, dan perilaku reproduktif. Pemberian MO mampu meningkatkan kadar dopamine. Pemberian MO mampu meningkatkan kadar dopamine. Hal tersebut diduga karena kandungan kuersetin dalam MO yang telah diketahui mampu meningkatkan kadar dopamine dalam sistem saraf (Lv *et al*, 2011).

d. Norepinefrin

Norepinefrin adalah salah satu neurotransmitter tipe monoamin, yang dalam CNS terutama berperan dalam *wakefulness*, *arousal*, dan deteksi sinyal sensoris serta dalam atensi, *working memory*, proses mnemonik jangka panjang, dan fleksibilitas perilaku (Hussain *et al*, 2022). Selain itu, norepinefrin juga berperan sebagai hormon perifer dalam fungsi jaras simpatis dalam respon "*fight or flight*". Pemberian MO mampu meningkatkan kadar norepinefrin paska hipoksia. Hal tersebut dapat terjadi diduga karena kandungan kuersetin pada MO. Kuersetin diketahui mampu meningkatkan norepinefrin pada otak (Hritcu *et al*, 2017).

e. Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)

GABA adalah asam amino yang memiliki fungsi utama sebagai neurotransmitter inhibitorik dalam CNS. GABA mengeluarkan fungsi utamanya dalam sinaps antaneuron melalui perlekatan dengan reseptor GABA pos-sinaps yang kemudian memodulasi kanal ion, mengakibatkan sel hiperpolarisasi dan kemudian menginhibisi transmisi dari potensial aksi (Jewett dan Sharma, 2021). Modulasi GABA merupakan basis dari pengobatan farmakologi dalam neurologi, psikiatri, dan anastesia. Pemberian MO mampu meningkatkan ekspresi GABA. Hal tersebut mungkin karena kandungan MO yang kaya akan makro dan mikronutrien, serta polifenol maupun flavonoid. Salah satu flavonoid MO, yaitu luteolin, diketahui memiliki pengaruh terhadap reseptor GABA_A (Justino, 2017). Namun, mekanisme pasti bagaimana hal tersebut terjadi belum diketahui.

f. Glutamat

Glutamat adalah neurotransmitter eksitatorik yang paling utama dalam CNS. Glutamat diperkirakan dilepaskan oleh setidaknya 40% sinaps dan berfungsi dalam banyak proses neurologis termasuk kognisi, memori, perilaku, pergerakan, sensasi, serta pembentukan jejaring neuron selama masa pertumbuhan (Sundaram *et al*, 2012). Walaupun memiliki fungsi yang amat penting, ekspresi glutamat yang berlebih diketahui memiliki efek toksik terhadap sistem saraf. Pelepasan glutamat yang berlebih dapat menyebabkan stimulasi berlebih pada reseptor glutamat, kemudian meningkatkan konsentrasi ion kalsium intraseluler, yang jika berlanjut akan

mengakibatkan proses-proses patologis dalam sel seperti aktivasi protease, lipase, endonuklease, *nitric oxide synthase* (NOS), serta produksi ROS, hingga akhirnya menyebabkan neurodegenerasi (Sundaram *et al*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al* (2020) menunjukkan bahwa pemberian MO menurunkan ekspresi glutamat dalam otak. Hal tersebut mungkin karena kandungan apigenin pada MO. Apigenin mampu menurunkan kadar glutamat melalui mekanisme inhibisi presinaps dengan menurunkan influks ion kalsium via kanal caveolin (Chang *et al*, 2015).

7. Enzim yang Bekerja pada Neurotransmitter

a. Asetilkolinesterase (AChE)

AChE adalah enzim yang mendegradasi Ach setelah pelepasan pos-sinaps. Peningkatan AChE digunakan sebagai salah satu penanda adanya neurotoksisitas (*marker* kolinergik) dalam beberapa penyakit seperti gangguan-gangguan neurodegeneratif (Muhammed *et al*, 2020). Pemberian MO diketahui mampu menurunkan ekspresi AChE. Hal tersebut mungkin setidaknya karena dua hal. Pertama, kandungan fenol dalam MO seperti rutin, kuersetin, kuersitrin, asam galat, dan *catechin*, telah diketahui menunjukkan efek inhibitorik yang poten terhadap AChE (Oboh *et al*, 2018). Kedua, penurunan aktivitas AChE mungkin dikarenakan kadar radikal bebas dan peroksidasi lipid dalam jaringan berkurang sebab adanya kandungan vitamin E, C, B dan beta karoten dalam MO (Muhammed *et al*, 2020).

b. Kolin Asetiltransferase (ChAT)

ChAT adalah enzim yang berperan dalam sintesis asetilkolin. Pemberian MO mampu meningkatkan kadar ChAT. Belum diketahui secara pasti mekanisme yang mendasari hal tersebut.

8. Reseptor pada Neuron: NMDA NR1 dan NR2B

NR1 dan NR2B adalah subunit dari reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), reseptor dari neurotransmitter glutamat. Pemberian MO diketahui mampu meningkatkan ekspresi NR1 dan NR2B. Hal tersebut mungkin karena kandungan kuersetin pada MO. Penelitian yang dilakukan oleh Moghbelinejad *et al* (2017) menunjukkan bahwa kuersetin secara signifikan mampu meningkatkan ekspresi NR2A dan NR2B. Efek kuersetin atau flavonoid lain terhadap subunit NMDA NR1 belum peneliti temukan, namun telah ditemukan

bahwa kuersetin juga meningkatkan reseptor glutamat *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) subunit GluA1 (Jakaria *et al*, 2019).

9. Protein Sistem Imun

a. *Forkhead box P3 (Foxp3)*

Foxp3 adalah faktor transkripsi yang diekspresikan oleh sel T *regulator* (Treg) yang berperan dalam pertahanan homeostasis imunologis (Georgiev *et al*, 2019). Pemberian glukomoringin pada MO dapat menurunkan ekspresi Foxp3. Hal tersebut diduga terjadi melalui jalur inhibisi glikogen sintase kinase-3 beta (GSK3 β), protein kinase yang berperan sebagai regulator negatif dalam kontrol hormon homeostasis glukosa, dan peningkatan regulasi β -katenin, *key effector* yang bertugas dalam transduksi sinyal ke nukleus untuk mendorong terjadinya transkripsi gen-gen spesifik Wnt yang bertanggung jawab atas berbagai fungsi ketahanan sel, dimana keduanya berperan dalam aktivasi sel T dan ekspresi Foxp3 (Giacoppo *et al*, 2016).

b. CD44

CD44 adalah glikoprotein pada permukaan sel yang berperan dalam interaksi antar sel, adhesi dan migrasi. CD44 diekspresikan oleh hampir seluruh sel dan peningkatan kadar CD44 dapat digunakan sebagai marker kanker bersamaan dengan CD24, CD133, CD34, dan c-Met (Wang *et al*, 2018). Pemberian metabolit MO, glukomoringin, dapat menurunkan ekspresi CD44 medula spinalis tikus model MS (Galuppo *et al*, 2014).

c. CD68

CD68 adalah anggota kelompok *scavenger receptor supergene* yang biasa digunakan sebagai *biomarker* makrofag atau monosit. Selain diekspresikan oleh makrofag dan monosit, CD68 juga didapatkan pada stem sel hematopoietik positif CD34, sel dendritik, neutrofil, basofil, dan juga sel mast (Naeim, 2008). Pemberian MO mampu menurunkan ekspresi CD68 korteks serebral, namun belum diketahui mekanisme pasti yang mendasari hal tersebut.

d. *Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)*

TNF- α adalah sitokin inflamasi yang diproduksi oleh makrofag atau monosit pada keadaan inflamasi akut dan berperan dalam berbagai jaras pensinyalan dalam sel, hingga dapat berakhir pada nekrosis maupun

apoptosis (Naismith dan Idriss, 2000). TNF- α akan berikatan dengan reseptor membran TNFR-1 atau TNFR-2 untuk kemudian mengaktifkan kaskade seluler pada saat inflamasi. Pemberian MO mampu menurunkan kadar TNF- α CNS secara signifikan. Hal tersebut diduga karena kandungan dari MO, yaitu metabolit glukomoringin dan juga flavonoid kuersetin, yang diketahui mampu menurunkan produksi TNF- α (Nair, 2006; Galuppo *et al*, 2014; Galuppo *et al*, 2015)

e. Interleukin-1 beta (IL-1 β)

IL-1 β adalah sitokin proinflamasi poten yang memiliki peran esensial dalam respon infeksi dan *injury*, yang diekspresikan oleh berbagai jenis sel dalam tubuh, terutama oleh sel-sel sistem imun seperti monosit dan makrofag (Lopez-Castejon dan Brough, 2011). Pemberian MO mampu menurunkan kadar IL-1 β dalam otak. Hal tersebut diduga karena kandungan kuersetin dalam MO. Kuersetin diketahui memiliki efek inhibitorik pada proses-proses inflamasi, seperti pada proses fosforilasi MAPK, I κ B-alfa kinase (IKK), c-Jun, CREB, dan pencegahan translokasi NF κ Bp65 menuju nukleus, yang akhirnya mampu menghambat produksi IL-1 β (Cheng *et al*, 2019).

f. Nitrat Oksida Sintase 2 (NOS2)/ Inducible NOS (iNOS)

Nitric oxide (NO) adalah molekul lipofilik bioaktif yang dapat larut dalam membran dan mengontrol berbagai fungsi fisiologis tubuh. Produksi NO membutuhkan *nitric oxide synthase* (NOS), yang mengkatalasi oksidasi L-arginin menjadi L-sitrulin. Terdapat tiga isoform NOS dalam tubuh mamali, yakni *endothelial* NOS (eNOS), *neuronal* NOS (nNOS), dan *inducible* NOS (iNOS) (Sonar dan Lal, 2019). eNOS terlibat dalam fungsi vasodilatasi vaskular dan nNOS dalam fungsi-fungsi neuronal. iNOS, diekspresikan oleh adanya stimulus inflamasi oleh berbagai macam sel seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil, dan sel-sel epitel (Sonar dan Lal, 2019). Pemberian MO mampu menurunkan kadar iNOS CNS. Hal tersebut dapat terjadi diduga baik karena kandungan glukomoringin yang diketahui dapat menurunkan kadar iNOS dan/atau karena MO telah diketahui mampu menghambat translokasi NF κ B, terutama NF κ Bp65, yang meregulasi produksi iNOS (Galuppo *et al*, 2015; Giacompo *et al*, 2015).

10. Penanda/ Biomarker Stres Oksidatif

MDA adalah salah satu produk akhir peroksidasi lipid yang biasa digunakan sebagai *biomarker* adanya stres oksidatif jaringan akibat ROS. Pembentukan MDA dapat dicegah dengan peningkatan enzim-enzim dan metabolit antioksidan. Terdapat beberapa jenis enzim antioksidan dalam tubuh seperti SOD, GPx, dan CAT, yang berfungsi sebagai enzim yang mereduksi ROS, seperti superoksida anion, NO, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil (Bratovcic, 2020). Pemberian MO diketahui mampu menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD, GPx, dan CAT. Hal tersebut mungkin karena kandungan dari MO itu sendiri. Beberapa flavonoid MO, yakni kuersetin, luteolin, dan apigenin, diketahui mampu meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan (Boots *et al*, 2011; Jung *et al*, 2014; Oyagbemi *et al*, 2020). Selain itu, MO juga kaya akan vitamin E dan C, serta karotenoid dan tokoferol, yang dapat berperan sebagai substansi *radical-scavanging* (Bratovcic, 2020). Zink dan selenium, yang juga dijumpai pada MO, juga telah diteliti memiliki efek protektif terhadap stres oksidatif (Bratovcic, 2020).

11. Molekul Penanda Apoptosis: Bax dan Bcl-2

Bax dan Bcl-2 merupakan protein yang memainkan peran utama dalam jalur apoptosis *mitochondria-dependent*. Bax merupakan protein pro-apoptosis sedangkan Bcl-2 merupakan protein anti-apoptosis. Pada sel yang sehat, Bax berada dalam sitosol dan dalam keadaan inaktif. Namun, ketika terdapat sinyal kematian dalam sel, maka Bax akan bertranslokasi ke membran mitokondrial eksternal, yang akan meningkatkan permeabilitas dan efluks faktor apoptogenik, seperti sitokrom c, ke dalam sitosol (Renault dan Manon, 2011). Di sisi lain, Bcl-2 mampu mencegah apoptosis dengan cara menurunkan pelepasan faktor-faktor apoptogenik faktor mitokondria dan/atau mencegah aktivitas *death-driving cysteine proteases* (Sakr *et al*, 2020). Keseimbangan kadar Bax dan Bcl-2 adalah kunci dari proses apoptosis sel. Pemberian MO mampu meningkatkan Bcl-2 dan menurunkan Bax, yang berimplikasi bahwa MO mampu mencegah kejadian apoptosis sel.

4.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini tidak luput dari kekurangan dan keterbatasan. Beberapa keterbatasan penelitian ini antara lain tidak dilakukannya telaah artikel pada masing-masing artikel yang dipilih, artikel yang digunakan hanya dari bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dan hanya melalui 7 *e-database*, peneliti belum pernah melakukan berbagai penelitian di atas sehingga sangat mungkin ada yang luput dari pemahaman peneliti, serta masih kurangnya pembahasan mendalam atas tiap-tiap topik yang didapatkan.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa kelor (*Moringa oleifera*) memiliki pengaruh yang sangat masif pada sistem saraf pusat (CNS), terutama seperti yang telah diteliti pada hewan coba. Kelor memiliki berbagai efek terhadap perilaku, kognitif, histomorfologi, dan biomolekuler CNS. Di antara yang sudah ditemukan, kelor mampu mempengaruhi perilaku *rearing*, *grooming*, dan *stretch attend posture* pada hewan coba, aktivitas pergerakan, kemampuan eksplorasi, tingkat kecemasan, sebagai antidepresan, memiliki efek sedatif, serta mampu meningkatkan performa sensorimotor. Kelor juga mampu meningkatkan fungsi kognitif seperti belajar dan memori, memori jangka pendek maupun panjang, serta memori spasial. Gambaran morfologi maupun histomorfologi CNS juga dapat dipengaruhi oleh kelor yaitu seperti volume otak, massa otak, tingkat edema atau fibrosis pada otak, volume infark, jaringan ikat, neuron, gambaran infiltrat leukosit, plak amiloid, pigmen lipofuscin, apobodi, vaskular dan gambaran sel tumor. Kelor juga ditemukan mampu mempengaruhi ekspresi berbagai biomolekul pada sistem saraf pusat seperti protein jaringan, protein transmembran, protein intraseluler, faktor-faktor transkripsi, enzim ekstraseluler, neurotransmitter, enzim neurotransmitter, reseptor CNS, protein sistem imun, biomarker stres oksidatif, molekul-molekul pro-apoptosis dan anti-apoptosis.

5.2 Saran

Saran untuk penelitian lanjutan yaitu:

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait mekanisme molekuler dari efek kelor terhadap sistem saraf pusat.
- b. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kelor terhadap sistem saraf pusat menggunakan rentang dosis sehingga dapat mengetahui dengan jelas ke-efektifan pengaruh kelor.

DAFTAR PUSTAKA

- Adebayo, O. G., Wopara, I., Aduema, W., Ebo, O. T., Umoren, E. B. (2021) "Long-term consumption of Moringa oleifera-supplemented diet enhanced neurocognition, suppressed oxidative stress, acetylcholinesterase activity and neuronal degeneration in rat's hippocampus," *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 36(3), hal. 223–231. doi: 10.1515/DMPT-2020-0189.
- Adefegha, S. A., Assmann, C. E., Schetinger, M. R. C., Andrade, C. M., Emanuelli, T. (2021) "Moringa oleifera modulates cholinergic and purinergic enzymes activity in BV-2 microglial cells," *Metabolic Brain Disease*, 36(4), hal. 627–638. doi: 10.1007/s11011-020-00659-3.
- Adeyi, A. O., Ajisebiola, B. S., Adeyi, O. E., Badru, O. S., Paul, O., Idowu, B. (2021) "Moringa oleifera ethyl acetate fraction ameliorated the pathophysiological and histopathological alterations induced by Naja katiensis venom," *Phytomedicine Plus*, 1(3), hal. 100034. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100034>.
- Adeyi, A. O., Ajisebiola, B. S., Adeyi, O. E., Adekunle, O., Akande, O. B., James, A. S., *et al.* (2021) "Moringa oleifera leaf fractions attenuated Naje haje venom-induced cellular dysfunctions via modulation of Nrf2 and inflammatory signaling pathways in rats," *Biochemistry and Biophysics Reports*, 25, hal. 100890. doi: 10.1016/j.bbrep.2020.100890.
- Akinpelu, O. F., Shalli, P. D., Ogundipe, O. J., Akande, A. A., Oladipupo., Jimoh, S. O., *et al.* (2019) "Neurobehavioural investigation of the role/s of Moringa oleifera on 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease," *IJRSI*, 6(9), hal. 109–126.
- Aloe, L., Rocco, M. L., Balzamino, B. O., Micera, A. (2015) "Nerve growth factor: A focus on neuroscience and therapy," *Curr Neuropharmacol.*, 13(3), hal. 294-303.
- Alqahtani, W. S. dan Albasher, G. (2021) "Moringa oleifera Lam. extract rescues lead-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the rat cerebral cortex," *Journal of Food Biochemistry*, 45(1), hal. 1–11. doi: 10.1111/jfbc.13579.
- Amina, M., Bhat, R. S., Al-Dbass, A. M., Musayeib, N. M., Fahmy, R., Alhadlaq, L., *et al.* (2021) "The protective effect of Moringa oleifera plant extract against glutamate-induced DNA damage and reduced cell viability in a primary retinal ganglion cell line," *PeerJ*, 9, hal. 1–19. doi: 10.7717/PEERJ.11569.
- Aminah, S., Ramdhan, T. dan Yanis, M. (2015) "Kandungan nutrisi dan sifat fungsional tanaman kelor (Moringa oleifera)," *Buletin Pertanian Perkotaan*, 5(30), hal. 35–44.

- Aremu, A., Kingsley, E. I., Talha, B. K., Akeem, A. O., Ibrahim, R. A., Jimoh, A. G., *et al.* (2018) "Methanolic leaf extract of *Moringa oleifera* improves the survivability rate, weight gain and histopathological changes of Wister rats infected with *Trypanosoma brucei*," *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 6(1), hal. 39–44. doi: 10.1016/J.IJVSM.2018.04.006.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) (2016) *Kelor: Moringa oleifera Lam.* Jakarta: BPOM.
- Bakre, A. G., Aderibigbe, A. O. dan Ademowo, O. G. (2013) "Studies on neuropharmacological profile of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves in mice," *Journal of ethnopharmacology*, 149(3), hal. 783–789. doi: 10.1016/j.jep.2013.08.006.
- Bando, Y. (2020) "Mechanism of demyelination and remyelination in multiple sclerosis," *Clin Exp Neuroimmunol*, 11(Suppl.1), hal. 14-21.
- Battisel, M., Falcieri, E. (2020), "Apoptotic bodies: Particular extraculleular vesicles involved in intercellular communication," *Biology (Basel)*, 9(1):21.
- Berawi, K. N., Wahyudo, R. dan Pratama, A. A. (2019) "Potensi terapi *Moringa oleifera* (kelor) pada penyakit degeneratif," *JK Unila*, 3(1), hal. 210–214.
- Berger, M., Gray, J. A., Roth, B. L. (2009) "The expanded biology of serotonin," *Annu. Rev. Med.*, 60, hal. 355-366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.
- Bisong, S. A., Ajiwhen, I. O., Nku, C. O., Uruakpa, K. C. (2019) "Phytochemical and neurotoxicity evaluation of methanolic leaf-extract of *Moringa oleifera*," *The Journal of Phytopharmacology*, 8(5), hal. 210–215. doi: 10.31254/phyto.2019.8501 Sunday.
- Boots, A. W., Drent, M., Boer, V. C. J., Bast, A., Haenen, G. R. M. M. (2011) "Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis," *Clin Nutr.*, 30(4), hal. 506-512. doi: 10.1016/j.clnu.2011.01.010.
- Bratovcic, Amra. (2020) "Antioxidant enzymes and their role in preventing cell damage," *Acta Scientific Nutritional Health*, 4(3), hal. 1-7.
- Chang, C. Y., Lin, T. Y., Lu, C. W., Wang, C. C. (2015) "Apigenin, a natural flavonoid, inhibits glutamate release in the rat hippocampus," *European Journal of Pharmacology*. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.035.
- Cheng, S.-C., Huang, W.-C., Pang, J.-H. S., Wu, Y.-H., Cheng, C.-Y. (2019) "Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE=19 cells via the MAPK and NF κ B signaling pathways," *Int J Mol Sci*, 20(12). doi: 10.3390/ijms20122957.
- Chung, D., Shum, A., Caraveo, G. (2020) "GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: Implications for the treatment of neurodegenerative diseases,"

Front. Cell Dev. Biol., doi: 10.3389/fcell.2020.567537.

- Dani, B. Y. D., Wahidah, B. F. dan Syaifudin, A. (2019) "Etnobotani tanaman kelor (*Moringa oleifera* Lam.) di desa Kedungbulus Gembong Pati," *Al-Hayat: Journal of Biology and Applied Biology*, 2(2), hal. 44–52. doi: 10.21580/ah.v2i2.4659.
- Dhakar, C. D., Maurya, S. D., Pooniya, B. K., Bairwa, N. Gupta, M., Sanwarmal. (2011) "Moringa: The herbal gold to combat malnutrition," *Chronicles of Young Scientist*, 2(3), hal. 119-125.
- Ekong, M. B., Ekpo, M. M., Akpanyung, E. O., Nwaokonko, D. U. (2017) "Neuroprotective effect of *Moringa oleifera* leaf extract on aluminium-induced temporal cortical degeneration," *Metabolic Brain Disease*, 32(5), hal. 1437–1447. doi: 10.1007/S11011-017-0011-7.
- Fotio, A. L., Nguepi, M. S. D., Tonfack, L. B., Temdie, R. J. G., Nguenefack, T. B. (2020) "Acetaminophen induces liver injury and depletes glutathione in mice brain: Prevention by *Moringa oleifera* extract," *South African Journal of Botany*, 129, hal. 317–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.08.037>.
- Galuppo, M., Giacoppo, S., De Nicola, G. R., Iori, R., Navarra, M., Lombardo, G. E., *et al.* (2017) "Antiinflammatory activity of glucomoringin isothiocyanate in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis," *Fitoterapia*, 95, hal. 160-174. doi: 10.1016/j.fitote.2014.03.018.
- Galuppo, M., Giacoppo, S., Iori, R., De Nicola, G. R., Milardi, D., Bramanti, P., *et al.* (2015) "4 (α -L-rhamnosyloxy)-benzyl isothiocyanate, a bioactive phytochemical that defends cerebral tissue and prevents severe damage induced by focal ischemia/reperfusion," *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 29(2), hal. 343–356.
- Gbadamosi, I. T., Omotoso, G. O., Arogundade, T. T., Alabi, A. S., Balogun, R. B., Yawson, E. O. (2019) "Moringa regimen corrects nicotine-induced deficits in behaviour, altered energy metabolism and neurotransmitter processing in rat brain," *JKIMSU*, 8(1), hal. 1–13.
- Georgiev, P., Charbonnier, L.-M., Chatila, T. A. (2019) "Regulatory T cells: The many faces of Foxp3," *J Clin Immunol*. doi: 10.1007/s10875-019-00684-7.
- Giacoppo, S., Galuppo M., De Nicola, G. R., Iori, R., Bramanti, P., Mazzon, E. (2015) "4(α -l-rhamnosyloxy)-benzyl isothiocyanate, a bioactive phytochemical that attenuates secondary damage in an experimental model of spinal cord injury," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(1), hal. 80–88. doi: 10.1016/j.bmc.2014.11.022.
- Giacoppo, S., Rajan, T. S., De Nicola, G. R., Iori, R., Bramanti, P., Mazzon, E. (2016) "Moringin activates Wnt canonical pathway by inhibiting GSK3 β in a mouse model of experimental autoimmune ecephalomyelitis," *Drug Des Devel Ther*. doi: 10.2147/DDDT.S110514.

- González-Trujano, M. E., Martínez-González, C. L., Flores-Carrillo, M., Luna-Nopha, S. I., Contreras-Murillo, G., Magdaleno-Madrigo, V. M. (2018) "Behavioral and electroencephalographic evaluation of the anticonvulsive activity of *Moringa oleifera* leaf non-polar extracts and one metabolite in PTZ-induced seizures," *Phytomedicine*, 39, hal. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.009>.
- Gronberg, N. V., Johansen, F. F., Kristiansen, U., Hasseldam, H. (2013) "Leukocyte infiltration in experimental stroke," *Journal of Neuroinflammation*, 10(115), hal. 1-9.
- Harahap, H. S., Dalhar, M., H., T. E., Norahmawati, E., Fitri, L. E. (2015) "Kombinasi artemisinin dan ekstrak *Moringa oleifera* menurunkan ekspresi NF- κ B namun tidak menurunkan ekspresi iNOS pada otak mencit diinfeksi malaria," *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 2, 28(3), hal. 195–201.
- Haseeb, A., Sarkhil, M. Z., Fayazuddin, M., Ahmad, F. (2019) "Central analgesic activity of ethanolic extract of *Moringa oleifera* seeds," *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 9(8), hal. 767–770.
- Hawiset, T., Sriraksa, N., Wattanathorn, J., Khongrum, J. (2018) "The antioxidative effects of *Moringa oleifera* Lam. leaves in the higher brain regions of diabetic rats," *J Physiol Biomed Sci*, 31(1), hal. 5–11.
- Hosseinzade, A., Sadeghi, O., Naghdipour, A. B. Soukhtehzari, S., Brandt, G. S., Esmailzadeh, A. (2019) "Immunomodulatory effects of flavonoids: Possible induction of T CD4+ regulatory cell through suppression of mTOR pathway signaling activity," *Front. Immunol.* 10 (51), hal. 1-12.
- Hritcu, L., Ionita, R., Postu, P. A., Gupta, G. K., Turkez, H. Lima, T. C., *et al.* (2017) "Antidepressant flavonoids and their relationship with oxidative stress," *Oxid Med Cell Longev*, 2017. doi: 10.1155/2017/5762172.
- Hussain, L. S., Reddy, V., Maani, C. V. (2022) "Physiology, noradrenergic synapse," *Statpearls*, update 8 Mei 2022, diakses 13 Juni 2022.
- Idoga, E. S., Ambali, S. F., Ayo, J. O., Mohammed, A. (2018) "Assessment of antioxidant and neuroprotective activities of methanol extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves in subchronic chlorpyrifos-intoxicated rats," *Comparative Clinical Pathology*, 27(4), hal. 917–925. doi: 10.1007/s00580-018-2682-9.
- Igado, O. O. dan Olopade, J. O. (2016) "A review on the possible neuroprotective effects of *Moringa oleifera* leaf extract," *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 31(2), hal. 183–187. doi: 10.1038/onc.2017.15.
- Ingale, S. P. dan Gandhi, F. P. (2016) "Effect of aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves on pharmacological models of epilepsy and anxiety in mice,"

- International Journal of Epilepsy*, 3(1), hal. 12–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijep.2016.02.001>.
- Islam, M. T., Martins, N., Imran, M., Hameed, A., Ali, S. W., Salehi, B., *et al.* (2020) "Anxiolytic-like effects of *Moringa oleifera* in Swiss mice," *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 66(4), hal. 73–77.
- Ismaila, N. O., Abraham, B. F. dan Emmanuel, A. O. (2013) "Modulation of cellular calcium adenosine triphosphatase in tissues of rats fed with protein-deficient diet fortified with *Moringa oleifera* leaves," *International Journal of Phytomedicine*, 5(4), hal. 519–528.
- Jakaria, M., Azam, S., Jo, S. H., Kim, I. S., Dash, R., Choi, D. K. (2019) "Potential therapeutic targets of quercetin and its derivatives: Its role in the therapy of cognitive impairment," *J Clin Med.*, 8(11). doi: 10.3390/jcm8111789.
- Jewett, B. E., Sharma, S. (2021) "Physiology, GABA," *Statpearls, Physiology, GABA - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)* diperbaharui 26 Juli 2021, diakses 13 Juni 2022.
- Jung, W.-W. (2014) "Protective effect of apigenin against oxidative stress-induced damage in osteoblastic cells," *Int J Mol Med.*, 33(5), hal. 1327-1334. doi: 10.3892/ijmm.2014.1666.
- Justino, G. (2017) *Flavonoids: From Biosynthesis to Human Health*. London: IntechOpen. doi: 10.5772/65575.
- Kaur, G., Invally, M., Sanzagiri, R., Buttar, H. S. (2015) "Evaluation of the antidepressant activity of *Moringa oleifera* alone and in combination with fluoxetine," *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine*, 6(4), hal. 273–279. doi: 10.4103/0975-9476.172384.
- Khan, H., Ullah, H., Aschner, M., Cheang, W. S., Akkol, E. K. (2020) "Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease," *Biomolecules*, 10(1),
- Kirisattayakul, W., Wattanathorn, J., Tong-Un, T., Muchimapura, S., Wannanon, P., Jittiwat, J. (2013) "Cerebroprotective effect of *Moringa oleifera* against focal ischemic stroke induced by middle cerebral artery occlusion," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Diedit oleh D. Vauzour, 2013, hal. 1–10. doi: 10.1155/2013/951415.
- Kong, T., Liu, M., Ji, B., Bai, B., Cheng, B., Wang, C. (2019) "Role of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway in ischemia-reperfusion injury," *Front. Physiol.*, doi: 10.3389/fphys.2019.01038.
- Krisnadi, A. D. (2015) *Kelor Super Nutrisi*. Blora: LSM-MEPELING.
- Kurokawa, M., Wadhvani, A., Kai, H., Hidaka, M., Yoshida, H., Sugita, C., *et al.* (2016) "Activation of cellular immunity in Herpes Simplex Virus type 1-

infected mice by the oral administration of aqueous extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves," *Phytotherapy Research*, 30(5), hal. 797–804. doi: 10.1002/PTR.5580.

- Kwon, S. E., Chapman, E. R. (2011) "Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons," *Neuron.*, 70(5), hal. 847-854. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.001
- Liu, W.-L, Wu, B. F., Shang, J. H., Zhao, Y. L., Huang, A. (2020) "Moringa oleifera Lam Seed Oil Augments Pentobarbital-Induced Sleeping Behaviors in Mice via GABAergic Systems," *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(10), hal. 3149–3162. doi: 10.1021/acs.jafc.0c00037.
- Liu, W., Ma, H., DaSilva, N. A., Rose, K. N., Johnson, S. L., Zhang, L., *et al.* (2016) "Development of a neuroprotective potential algorithm for medicinal plants," *Neurochemistry International*, 100, hal. 164–177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.09.014>.
- Lopez-Castejon, G., Brough, D. (2011) "Understanding the mechanism of IL-1 β secretion," *Cytokine Growth Factor Rev*, 22(4), hal. 189-195. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.
- Ludwig, P. E., Reddy, V. dan Varacallo, M. (2021) *Neuroanatomy , central nervous system (CNS)*, StatPearls Publishing LLC.
- Lv, C., Hong, T., Yang, Z., Zhang, Y., Wang, L., Dong, M., *et al.* (2011) "Effect of quercetin in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease," *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, hal. 1-6. doi: 10.1155/2012/928643.
- Mansour, S. A., Mohamed, R. I., Ali, A. R., Farrag, A. R. H. (2018) "The Protective effect of Moringa Tea against Cypermethrin-induced hepatorenal dysfunction, oxidative stress, and histopathological alterations in female rats," *Asian J Pharm Clin Res*, 11(10), hal. 111–117.
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., Bekinschtein, P. (2019) "Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain," 13(363), hal. 1-25. doi: 10.3389/fncel.2019.00363.
- Moghbelinejad, S., Mohammadi, G., Khodabandehloo, F., Najafipour, R., Naserpour, T., Zahra, R., *et al.* (2017) "The role of quercetin in gene expression of Glur1 subunit of AMPA receptors, and Nr2a and Nr2b subunits of NMDA receptors in kainic acid model of seizure in mice," *IRCMJ*, 19(5).
- Mohamed, A. A.-R., Metwally, M. M. M., Khalil, S. R., Salem, G. A., Ali, H. A. (2019) "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*, 109, hal. 1688–1697. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2018.11.019.

- Moral, A. M., Garcia, C. M. A. (2018) *Obesity: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. London: Academic Press.
- Muhammed, R. E., El-Desouky, M. A., Abo-Seda, S. B., Nahas, A. A., Elhakim, H. K. A., Alkhalaf, M. I. (2020) "The protecting role of *Moringa oleifera* in cypermethrin-induced mitochondrial dysfunction and apoptotic events in rats brain," *Journal of King Saud University - Science*, 32(6), hal. 2717–2722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.06.006>.
- Murad, Howard. (2019) "Connective tissue breakdown: Remodeling, repair, and prevention using an inclusive method of treatment," *Journal of Gerontology & Geriatric Medicine*. doi:10.24966/GGM-8662/100038.
- Naeim, F., Rao, P. N., Grody, W. W. (2008) *Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics and Molecular Approaches*. New York: Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-12-370607-2.X0001-4.
- Nair, A. D., James, T. J., Sreelatha, S. L., Kariyil, B. J. (2020) "Antioxidant and antiproliferative properties of *Moringa oleifera* Lam. leaf aqueous extract," *Plant Science Today*, 7(4), hal. 649–657. doi: 10.14719/pst.2020.7.4.936.
- Nair D., A., James, T. J., Sreelatha, S. L., Kariyil, B. J., Nair, S. N. (2020) "Moringa oleifera (Lam.): a natural remedy for ageing?," *Natural Product Research*, hal. 1–7. doi: 10.1080/14786419.2020.1837815.
- Nair, M. P., Mahajan, S., Reynolds, J. L., Aalinkeel, R., Nair, H., Schwartz, S. A., et al. (2006) "The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- κ B system," *Clin Vaccine Immunol.*, 13(3), hal. 319-328.
- Naismith, J. H., Idriss, H. T. (2000) "TNF alpha and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s)," *Microsc Res Tech.*, 50(3), hal. 184-195. doi: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H.
- Nicholson, K. M., Anderson, N.G. (2002), "The protein kinase B/Akt signaling pathway in human malignancy," *Cell Signal.*, 14(5), hal. 381-391. doi: 10.1016/20898-6568(01)00271-6.
- Numakawa, T., Suzuki, S., Kumamaru, E., Adachi, N., Richards, M., Kunugi, H. (2010), "BDNF function and intracellular signaling in neurons," *Histology and Histopathology*, 25, hal. 237-258.
- Oboh, G., Oyeleye, S. I., Akintemi, O. A., Olasehinde, T. A. (2018) "Moringa oleifera supplemented diet modulates nootropic-related biomolecules in the brain of STZ-induced diabetic rats treated with acarbose," *Metabolic Brain Disease*, 33(2), hal. 457–466. doi: 10.1007/S11011-018-0198-2.
- Oh, W. J., Endale, M., Park, S. C., Cho, J. Y., Rhee, M. H. (2012) "Dual roles of quercetin in platelets: Phosphoinositide-3 kinase and MAP kinases inhibition,

and cAMP-dependent vasodilator-stimulated phosphoprotein stimulation," *Evid Based Complement Alternat Med.*, doi:10.1155/2012/485262.

- Omotoso, Gabriel Olaiya, Gbadamosi, I. T., Afolabi, T. T., Abdulwahab, A. B., Akinlolu, A. A. (2018) "Ameliorative effects of Moringa on cuprizone-induced memory decline in rat model of multiple sclerosis.," *Anatomy & Cell Biology*, 51(2), hal. 119–127. doi: 10.5115/acb.2018.51.2.119.
- Omotoso, G. O., Kadir, E. R., Lewu, S. F., Akinlolu, A. A., Adunmo, G. O., Kolo, R. M., *et al.* (2018) "Moringa oleifera ameliorates cuprizone-induced cerebellar damage in adult female rats," *Res. J. of Health Sci*, 6(1), hal. 13. doi: 10.4314/rejhs.v6i1.3.
- Omotoso, Gabriel Olaiya, Kolo, R. M., Afolabi, T., Jaji-Sulaimon, R., Gbadamosi, I. T. (2018) "Moringa oleifera ameliorates histomorphological changes associated with cuprizone neurotoxicity in the hippocampal Cornu ammonis (CA) 3 region," *Niger. J. Physiol. Sci.*, 33(1), hal. 95–99.
- Omotoso, Gabriel Olaiya, Gbadamosi, I. T., Olajide, O. J., Dada-Habeeb, S. O., Arogundade, T. T., Yawson, E. O. (2018) "Moringa oleifera phytochemicals protect the brain against experimental nicotine-induced neurobehavioral disturbances and cerebellar degeneration," *Patophysiology*, 25(1), hal. 57–62. doi: 10.1016/J.PATHOPHYS.2017.12.003.
- Oyagbemi, A., Akinrinde, A., Adebisi, O., Jarikre, T., Omobowale, T. O., Ola-Davies, O. E., *et al.* (2020) "Luteolin supplementation ameliorates cobalt-induced oxidative stress and inflammation by suppressing NF-κB/Kim-1 signaling in the heart and kidney of rats," *Environmental Toxicology and Pharmacology*. doi: 10.1016/j.etap.2020.103488.
- Oyedepo, T. A., Babarinde, S. O. dan Sodamade, A. (2014) "Evaluation of hydroethanolic extract of Moringa oleifera leaves for analgesic activity," in *International Conference on Science, Technology, Education, Arts, Management and Social Sciences iSTEAMS Research Nexus Conference, May 2014*. Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria, hal. 777–786.
- Ozor, I. I., Agwagu, Z. N., Finbarrs-Bello, E., Ozioko, O. M., Ozioko, U. S., Iruka, N. C. (2020) "The effects of aqueous leave extract of Moringa oleifera on the hippocampal histology of aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in adult wistar rats," *International Journal Of Neurologic Physical Therapy*, 6(2), hal. 23–28. doi: 10.11648/j.ijnpt.20200602.12.
- Parrotta, J. A. (2014) "Moringa oleifera," in Roloff, A. *et al.* (ed.) *Enzyklopadie der Holzgeudchse, Handbuch und Atlas der Dendrologie*. Winheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. doi: 10.1002/9783527678518.ehg2005015.
- Payne, S. L., Ballios, B. G., Baumann, M. D., Cooke, M. J, Shoichet, M. S. (2019) "Central nervous system," dalam *Principles of Regenerative Medicine Third Edition*. Canada: Elsevier Inc., hal. 1199–1221. doi: 10.1201/9781315164533.

- Peters, M. D. J., Godfrey, C. M., McInerney, P., Soares, C. B., Khalil, H., Parker, D. (2020) "Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews," *JBI Evidence Synthesis*, 18(10), hal. 2119–2126. doi: 10.11124/JBIES-20-00167.
- Pickel, V., Segal, M. (2014) *The Synapse*. New York: Academic Press.
- Purba, E. C. (2020) "Kelor (*Moringa oleifera* Lam.): Pemanfaatan dan bioaktivitas," *Pro-Life*, 7(1), hal. 1–12. doi: 10.33541/jpvol6iss2pp102.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D., et al. (2018) *Neurosciences*. 6 ed, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 6 ed. North Carolina: Oxford University Press USA. doi: 10.2307/j.ctvw1d7fz.6.
- Rahmawati, P. S. dan Adi, A. C. (2016) "Daya terima dan zat gizi permen jeli dengan penambahan bubuk daun kelor (*Moringa oleifera*)," *Media Gizi Indonesia*, 11(1), hal. 86–93.
- Raja, R. R., Sreenivasulu, M., Vaishnavi, S., Navyasri, D. M., Samatha, G., Geethalakshmi, S. (2016) "Moringa oleifera-An overview," *RA Journal of Applied Research*, 2(09), hal. 620–624.
- Rajan, T. S., De Nicola, G. R., Iori, R., Rollin, P., Bramanti, P., Mazzon, E. (2016) "Anticancer activity of glucomoringin isothiocyanate in human malignant astrocytoma cells," *Fitoterapia*, 110, hal. 1–7. doi: 10.1016/j.fitote.2016.02.007.
- Renaul, T. T., Manon, S. (2011) 'Bax: Addressed to kill,' *Biochimie*, 93(9), hal. 1379-1991. doi: 10.1016/j.biochi.2011.05.013.
- Ronsisvalle, S., Panarello, F., Longhitano, G., Siciliano, E. A., Montenegro, L., Panico, A. (2020) "Natural flavones and flavonols: Relationships among antioxidant activity, glycation, and metalloproteinase inhibition," *Cosmetics*, 7(71), hal. 1-14. doi: 10.3390/cosmetics7030071.
- Rosdy, M. S., Rofiee, M. S., Samsulrizal, N., Salleh, M. Z., Teh, L. K. (2021) "Understanding the effects of *Moringa oleifera* in chronic unpredictable stressed zebrafish using metabolomics analysis," *Journal of Ethnopharmacology*, 278, hal. 114290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114290>.
- Roy, C. (2014) "A nootropic effect of *Moringa oleifera* on ACh and ChAT activity in colchicine induced experimental rat model of Alzheimer's disease: Possible involvement of antioxidants," *Al Ameen J Med Sci*, 7(2), hal. 125–133.
- Roy, C. (2014) "Role of *Moringa oleifera* on hippocampal cell morphology and senile plaque formation in colchicine induced experimental rat model of

- Alzheimer's disease," *Int J Curr Pharm Res*, 6(2), hal. 51–54.
- Sakr, S., Rashad, W. A. dan Abaza, M. T. (2021) "The ameliorative effect of Moringa oleifera oil on tributyltin-induced brain toxicity in albino rats," *Environmental Toxicology*, 36(10), hal. 2025–2039. doi: 10.1002/TOX.23320.
- Sharma, P., Kumar, A., Singh, D. (2019) "Dietary flavonoids interaction with CREB-BDNF pathway: An unconventional approach for comprehensive management of epilepsy," *Curr Neuropharmacol*, 17(12), hal. 1158-1175.
- Silalahi, M. (2020) "Pemanfaatan daun kelor (Moringa oleifera Lam) sebagai bahan obat tradisional dan bahan pangan," *Majalah Sainstekes*, 7(2), hal. 107–116. doi: 10.33476/ms.v7i2.1703.
- So, K. F., Xu, X. M. (2015) *Neural Regeneration*. New York: Academic Press.
- Sonar, S. A., Lal, G. (2019) "The iNOS activity during an immune response controls the CNS pathology in experimental autoimmune encephalomyelitis," *Front. Immunol.*, 10(710). doi: 10.3389/fimmu.2019.00710.
- Sperandio, M., Ley, K. (2005) "The physiology and pathophysiology of P-selectin," *Mod. Asp. Immunobiol.*, 15, hal. 24-26.
- Squire, L. R. (2009) *Encyclopedia of Neuroscience*. New York: Elsevier.
- Sriraksa, N., Hawiset, T. dan Khongrum, J. (2019) "Effects of Moringa oleifera leaf extract on the acetylcholinesterase and monoamine oxidase activities in rat brains with streptozotocin-induced diabetes and sciatic nerve constriction," *Naresuan Phayao J*, 12(3), hal. 13–22.
- Suhartati, Soemarno, T. M., Notopuro, H., Santoso, H. (2007) "Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in bad pregnancy history in St. Vincentius a Paulo catholic hospital, Surabaya," *Folia Media Indonesia*, 43(1), hal. 13-18.
- Sundaram, R. S., Gowtham, L., Nayak, B. S. (2012) "The role of excitatory neurotransmitter glutamate in brain physiology and pathology," *Asian J Pharm Clin Res*, 5(2), hal. 1-7.
- Sunderland. (2001) *Neuroscience*, 2nd ed. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Susilowati, A. A., Widodo, G. P. dan Merari, J. (2019) "Efek ekstrak etanol daun kelor (Moringa oleifera, Lamk.) pada mencit model demensia: Kajian memori spasial, kadar malondialdehid dan jumlah sel piramidal hipokampus area CA1 dan CA2-CA3," *Jurnal Farmasi Indonesia*, 16, hal. 64–78. doi: 10.31001/jfi.v16i2.612.
- Sutalangka, C., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Thukham-mee, W. (2013) "Moringa oleifera mitigates memory impairment and neurodegeneration in

- animal model of age-related dementia," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, hal. 1–9. doi: 10.1155/2013/695936.
- Teixeira, E. M., Carvalho, M. R. B., Neves, V. A., Silva, M. A., Arantes-Pereira, L. (2014) "Chemical characteristic and rfactionation of proteins from *Moringa oleifera* Lam. leaves," *Food Chem*, 15(14), hal. 51-54, doi: 10.1016/j.foddchem.2013.09.135.
- Teplow, D. B., Geffen, D. (2017) *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. New York: Elsevier.
- The Joanna Briggs Institute (JBI) (2015) *The Joanna Briggs Institute Reviewers ' Manual 2015 Methodology for JBI Scoping Reviews*. Adelaide: The Joanna Briggs Institute.
- Tshabalala, T., Ncube, B., Madala, N. E., Nyakudya, T. T., Moyo, H. P., Sibanda, M., *et al.* (2019) "Scribbling the cat: A case of the 'miracle' plant, *Moringa oleifera*," *Plants*, 8(11), hal. 1–23. doi: 10.3390/plants8110510.
- Velaga, M. K., Daughtry, L. K., Jones A. C., Yallapragada, P. R., Rajanna, S., Rajanna, B. (2014) "Attenuation of lead-induced oxidative stress in rat brain, liver, kidney and blood of male Wistar rats by *Moringa oleifera* seed powder," *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 33(4), hal. 323–337. doi: 10.1615/JENVIRONPATHOLTOXICOLONCOL.2014011656.
- Wang, L., Zuo, X., Xie, K., Wei, D. (2018) "The role of CD44 and cancer stem cells," dalam *Cancer Stem Cells*. doi: 10.117/978-1-4939-7401-6_3.
- Xie, Y., Yang, W., Chen, X., Xiao, J. (2014) "Inhibition of flavonoids on acetylcholine esterase: Binding and structure-activity relationship," *Food Funct.*, 5(10), hal. 2582-2589. doi: 10.1039/c4fo00287c.
- Xu, S. L., Bi, C. W. C., Choi, R. C. Y., Zhu, K. Y., Miernisha, A., Dong, T. T. X., *et al.* (2013) "Flavonoids induce the synthesis and secretion of neurotrophic factors in cultured rat astrocytes: A signaling response mediated by estrogen receptor," 2013, id 127075, hal. 1-10. doi: 10.1155/2013/127075.
- Yadav, J., Sharma, S. K. dan Singh, L. (2016) "Evaluation of antidepressant activity of leaves extract of *Moringa oliefera* by using FST and TST model on Swiss albino mice," *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(6), hal. 967–976.
- Zeng, K., Li, Y., Yang, W., Ge, Y., Xu, L., Ren, T., *et al.* (2019) "*Moringa oleifera* seed extract protects against brain damage in both the acute and delayed stages of ischemic stroke.," *Experimental gerontology*, 122, hal. 99–108. doi: 10.1016/j.exger.2019.04.014.
- Zhou, J., Yang, W.-S., Suo, D.-Q., Li, Y., Peng, L., *et al.* (2018) "*Moringa oleifera* seed extract alleviates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice," *Frontiers in pharmacology*, 9, hal. 389. doi: 10.3389/fphar.2018.00389.

