

Artikel Review

Potensi Moringa Oleifera sebagai Agen Neuroprotektif pada Kondisi Penuaan di Otak

Muhamad Sadam Safutra¹, Agian Jeffilano Barinda^{2*}, Wawaimuli Arozal²

¹Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Indonesia

²Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Indonesia

*Corresponding author: agian.jeffilano@ui.ac.id

ABSTRACT

*Neurodegenerative diseases are diseases that cause morbidity and mortality in the elderly. During the aging process, the functional ability of the brain will progressively decrease. Brain aging can be manifested as memory and cognitive decline, which usually occurs due to changes in dendritic structural plasticity that can progress to neurodegenerative diseases. To date, there is no effective treatment for neurodegenerative diseases. Some medications are used to relieve symptoms, although they usually cause many side effects. Therefore, research and development of drugs from various plants that have neuroprotective effects as supplements to improve brain function is widely carried out. Moringa (*Moringa oleifera* (MO)) is known to have anti-inflammatory, antiapoptotic activity, besides also having good nutritional value. Bioactive components contained in MO extracts, such as polyphenols, saponins, tannins, isothiocyanates, and flavonoids are thought to play a neuroprotective role. The molecular mechanism involved in MO as a neuroprotective pathway is the Nuclear factor Kappa-beta (NF- κ B) and Nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), glucosinolates contained in MO will be hydrolyzed into isothiocyanates that will directly interact with Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) in the cytoplasm and cause translocation of Nrf2 to the nucleus, then Nrf2 will bind detoxification enzymes. In addition, Nrf2 also inhibits the translocation of NF κ B to the nucleus so that it suppresses the expression of cytokines Interleukin (IL) and Tumor nuclear factor- α (TNF- α), which play a role in inflammation. Another possible mechanism is the Tropomyosin receptor kinase B (TrkB) signaling pathway. Thus, MO has strong potential as a neuroprotective agent in brain aging.*

Keywords: *moringa oleifera, neuroprotective, brain aging*

ABSTRAK

Penyakit neurodegeneratif merupakan penyakit yang banyak menimbulkan kejadian morbiditas dan mortalitas pada lansia. Selama proses penuaan, secara progresif kemampuan fungsional otak akan menurun. Penuaan otak dapat dimanifestasikan sebagai penurunan memori dan kognitif, yang biasanya terjadi oleh karena perubahan plastisitas struktural dendritik yang dapat berkembang menjadi penyakit neurodegeneratif. Sampai saat ini, belum ada pengobatan yang efektif untuk penyakit neurodegeneratif. Beberapa obat digunakan untuk menghilangkan gejala meskipun biasanya menimbulkan banyak efek samping. Oleh karena itu penelitian dan pengembangan obat dari berbagai tumbuhan yang memiliki efek neuroprotektif sebagai suplemen untuk memperbaiki fungsi otak banyak dilakukan. Kelor (*Moringa oleifera* (MO)) diketahui mempunyai aktivitas anti inflamasi, antiapoptosis, disamping juga memiliki nilai gizi yang baik. Komponen bioaktif yang terdapat dalam ekstrak MO diantaranya

polifenol, saponin, tannin, *isothiocyanate* dan flavonoid diduga berperan sebagai neuroprotektif. Mekanisme molekuler yang terlibat pada MO sebagai neuroprotektif adalah jalur *Nuclear factor kappa-beta* (NF- κ B) dan *Nuclear erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), glukosinolat yang terdapat dalam MO akan terhidrolisis menjadi *isothiocyanate* yang akan secara langsung berinteraksi dengan *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1) di sitoplasma dan menyebabkan translokasi Nrf2 ke nukleus, selanjutnya Nrf2 akan berikatan dengan *Antioxidant response element* (ARE) yang akan menghasilkan enzim-enzim detoksifikasi. Selain itu Nrf2 juga menghambat translokasi NF κ B ke nukleus sehingga menekan ekspresi sitokin Interleukin (IL) dan *Tumor nuclear factor- α* (TNF- α) yang berperan dalam inflamasi. Mekanisme lain yang mungkin adalah jalur pensinyalan *Tropomyosin receptor kinase B* (TrkB). Dengan demikian MO berpotensi kuat sebagai agen neuroprotektif pada penuaan otak.

Kata kunci: moringa oleifera, neuroprotektif, penuaan otak

PENDAHULUAN

Penyakit neurodegeneratif merupakan penyakit yang banyak menimbulkan kejadian morbiditas dan mortalitas pada lansia (1). Selama proses penuaan, secara progresif kemampuan fungsional otak akan menurun. Usia yang semakin bertambah, fungsi kognitif umumnya menurun sehingga menyebabkan penurunan fungsi memori, pembelajaran, perhatian, fungsi sensorik seperti pendengaran, penglihatan, penciuman, sentuhan, dan rasa, termasuk juga fungsi motoric (2). Penuaan otak dapat dimanifestasikan sebagai penurunan memori dan kognitif, yang biasanya terjadi oleh karena perubahan struktural dendritik (3). Pada hewan dan manusia tua akan terjadi penurunan kematangan dan jumlah dendritik yang dapat menyebabkan perubahan dalam transmisi sinaptik. Hal ini menggambarkan gangguan plastisitas neuron yang dapat berkembang menjadi penyakit neurodegenerative (3). Sampai saat ini, belum ada pengobatan yang efektif untuk penyakit neurodegeneratif. Beberapa obat digunakan untuk menghilangkan gejala meskipun biasanya menimbulkan banyak efek samping. Oleh karena itu penelitian dan pengembangan obat dari berbagai tumbuhan yang memiliki efek neuroprotektif sebagai

suplemen untuk memperbaiki fungsi otak telah banyak dilakukan.

Salah satu obat herbal yang berpotensi sebagai agen neuroprotektif adalah *moringa oleifera* (MO). MO adalah anggota dari keluarga Moringaceae, telah banyak dimanfaatkan sebagai pangan harian dan sebagai obat di berbagai negara dan telah menyebar hampir ke seluruh dunia termasuk Indonesia (4,5). MO diketahui mempunyai aktivitas anti inflamasi, anti-apoptosis, selain juga memiliki nilai gizi yang baik. Komponen bioaktif yang terdapat dalam ekstrak MO diantaranya flavonoid, *isothiocyanate*, dan polifenol yang diduga berperan sebagai neuroprotektif (6). Penelitian tentang efek neuroprotektif ekstrak MO terhadap model-model kerusakan dan penurunan fungsi otak telah banyak dilaporkan. Maka dari itu tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk meninjau potensi MO sebagai agen neuroprotektif pada kondisi penuaan di otak.

PENUAAN OTAK

Penuaan adalah proses biologis kompleks yang ditandai dengan akumulasi kerusakan molekuler dan seluler selama keberlangsungan hidup. Ketidakmampuan tubuh memperbaiki kerusakan yang terjadi

dapat menyebabkan hilangnya fungsi fisiologis berikutnya termasuk fungsi sensorik, motorik, dan kognitif yang bisa berdampak pada penurunan kualitas hidup. Penuaan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif, yang menyebabkan gangguan fungsi dan peningkatan kerentanan terhadap kematian. Kemunduran fungsi fisiologis ini adalah faktor risiko utama terjadinya kelainan atau penyakit seperti kanker, diabetes, gangguan kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif (7).

Penyebab Penuaan Otak

Penuaan otak adalah proses yang *irreversible*, dan penyakit neurodegeneratif adalah salah satu penyakit terkait usia yang paling umum dan menunjukkan adanya hubungan antara penyakit neurodegeneratif dan perubahan yang terjadi di lingkungan mikro otak, seperti ketidakstabilan genom, epigenetik, modifikasi, dan hilangnya proteostasis (8). Penuaan dikenal sebagai faktor risiko utama untuk penyakit neurodegeneratif, beberapa studi menunjukkan bahwa cacat perkembangan awal otak akan terkait dengan risiko perkembangan penyakit neurodegeneratif. Selain itu paparan lingkungan seperti trauma, obat-obatan atau racun memiliki konsekuensi yang tinggi di kemudian hari terhadap neuroplastisitas yang rusak dan gangguan kognitif (9).

Jaringan otak terutama terdiri dari sel *postmitotic*, termasuk neuron dan oligodendrosit sangat sensitif terhadap perubahan yang bergantung pada usia, seperti terjadinya kerusakan DNA atau metilasi. Metilasi DNA adalah tanda epigenetik yang melibatkan transfer gugus metil yang dimediasi DNA *methyltransferase* ke posisi C-5 dari cincin sitosin DNA (10). Pada mamalia $\geq 98\%$ metilasi DNA terjadi pada

dinukleotida *cytidine phosphate guanosine* (CpG) dalam sel somatik, sedangkan sekitar seperempat dari total metilasi terjadi pada non-CpG dalam sel embrio. Penuaan telah terbukti mengubah proses metilasi DNA, mengakibatkan kerusakan DNA, yang mungkin berkontribusi pada etiologi neurodegenerasi. Penuaan juga dikaitkan dengan peningkatan disfungsi dan kerusakan mitokondria, yang mendorong degenerasi saraf melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan peningkatan peradangan saraf (11).

Telah diidentifikasi sembilan 'ciri penuaan' yaitu ketidakstabilan genom, perubahan epigenetik, pemendekan telomer, hilangnya proteostasis, disfungsi mitokondria, penuaan seluler, penurunan regulasi penginderaan nutrisi, disfungsi sel punca, dan perubahan komunikasi antar sel dan fungsi imun.(11)

Ketidakstabilan genom dan kerusakan DNA

Kerusakan DNA karena spesies oksigen reaktif endogen (ROS) dapat meningkatkan peradangan, mempercepat penuaan, dan meningkatkan kerentanan terhadap kanker dan penyakit neurodegeneratif (12). Stres oksidatif pada DNA dapat menyebabkan mutasi yang dapat menghidupkan atau mematikan *tumor suppressor genes*. Perubahan genetik yang mengakibatkan peristiwa neoplastik kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai mekanisme perbaikan DNA serta jalur respons stres seluler lainnya, termasuk *cell cycle arrest* dan apoptosis (13). Ada Lima jalur untuk perbaikan DNA yaitu *base excision repair* (BER), *nucleotide excision repair* (NER), *mismatch repair*, *DNA double-strand break repair* (DSBR) dan *direct reversal*. BER adalah mekanisme utama untuk perbaikan modifikasi basa DNA kecil

seperti kerusakan oksidatif dan kerusakan untai tunggal. Mutasi pada gen jalur BER menyebabkan mutasi fenotip dan berpotensi meningkatkan risiko neurodegenerasi dan penuaan (14). Kerusakan DNA tidak hanya menghasilkan ketidakstabilan genom, tetapi juga memulai kaskade pensinyalan ke seluruh sel.

Pemendekan telomer

Telomer adalah daerah yang terdiri dari DNA dan protein yang terletak di ujung kromosom. Telomer akan menjadi lebih pendek setiap kali melakukan pembelahan, namun jika sel induk mengekspresikan telomerase akan mencegah gesekan telomer. Pemendekan telomer menyebabkan penuaan seluler dan mungkin terlibat dalam penuaan organisme. Ketidakmampuan pemeliharaan telomer akan mempercepat penuaan (7).

Perubahan epigenetik

Modifikasi epigenetik termasuk metilasi, PARilasi serta asetilasi DNA dan histon secara kolektif mempengaruhi struktur tersier kromatin. Penanda epigenetik sangat mempengaruhi aktivitas dan fungsi kromatin, termasuk transkripsi dan replikasi. Mekanisme epigenetik memiliki peran dalam patologi yang terkait dengan penyakit neurodegeneratif (15).

Ketidakseimbangan proteostasis

Proteostasis merupakan keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein yang akan menciptakan keadaan stabil. Pemeliharaan proteostasis dalam sel eukariotik bergantung pada regulasi yang tepat dari proteasome pada proses autofagi, proses ubiquitinasi, dan sistem lisosom. Autofagi adalah sistem degradasi intraseluler yang memfasilitasi lisosom untuk mendegradasi protein yang salah lipatan atau tidak terlipat dan organel yang rusak,

sehingga mengurangi sekresi sitokin inflamasi. Peningkatan *misfolding*, agregasi dan deposisi protein ditemukan pada banyak gangguan neurodegeneratif (16).

Disfungsi mitokondria

Secara metabolik neuron merupakan sel yang sangat aktif sehingga memiliki kebutuhan energi yang tinggi untuk melakukan aktivitas neuronal dan sangat sensitif terhadap perubahan fungsi mitokondria. Produksi ROS dalam mitokondria yang rusak terlibat dalam proses penuaan normal dan juga pada sebagian besar penyakit neurodegeneratif. Selain produksi ATP, mitokondria juga memiliki peran kunci dalam beberapa jalur antar sel, termasuk biosintesis lipid, pensinyalan kalsium dan apoptosis sel, yang semuanya merupakan proses sentral dalam perkembangan penyakit neurodegeneratif (17). Fungsi mitokondria otak menjadi terganggu seiring bertambahnya usia dan diyakini sebagai kontributor utama dalam proses penuaan. Beberapa mekanisme kontrol kualitas terlibat dalam mempertahankan fungsi mitokondria yang optimal, termasuk degradasi proteasome, ekspor protein yang rusak dalam vesikel turunan mitokondria, fusi dan fisi mitokondria, penghilangan protein yang rusak oleh protease, dan mitofagi.

Penuaan seluler

Penuaan seluler adalah keadaan penghentian siklus sel stabil secara normal oleh sel dalam menanggapi berbagai rangsangan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan seluler dapat diinduksi oleh disfungsi telomer, stres oksidatif, peradangan, akumulasi kerusakan intraseluler dari dan disfungsi metabolisme. Sel tua menampilkan berbagai penanda seperti peningkatan aktivitas β -galaktosidase dan sering meningkatkan ekspresi protein inhibitor

kinase yang bergantung pada siklin, p16^{Ink4a} dan p21^{Cip1} (18). Penuaan seluler dianggap sebagai respons yang bertujuan untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel-sel sehat dan menghilangkan sel-sel yang rusak dalam kondisi stres. *Senescence-associated secretory phenotype* (SASP) akan muncul ketika sel yang rusak memperoleh sifat pro-inflamasi yang mungkin mendorong perkembangan tumor melalui ekspresi sitokin (seperti IL-6 dan IL-1), faktor pertumbuhan, kemokin dan protease. Sel yang mengalami penuaan terkait disfungsi mitokondria telah mengurangi rasio NAD⁺:NADH, yang mendorong penghentian pertumbuhan (19).

Pensinyalan nutrisi yang dideregulasi dan metabolisme yang berubah

Pembatasan kalori yang menurunkan regulasi jalur pensinyalan nutrisi, memperpanjang umur pada beberapa spesies termasuk tikus, dan mungkin memiliki efek neuroprotektif pada jaringan manusia. Jalur dan molekul pensinyalan nutrisi utama termasuk insulin, *insulin-like growth factor 1* (IGF1), *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan sirtuin (7).

Disfungsi sel punca

Sel punca fungsional dibutuhkan untuk kesehatan yang optimal di kemudian hari. Namun fungsi sel punca dan kapasitas proliferasi menurun seiring masa hidup. Kehilangan fungsional ini dapat disebabkan oleh kerusakan DNA terkait usia, kapasitas perbaikan DNA yang rendah, defek pada proteostasis, deregulasi epigenetik, disfungsi mitokondria, inaktivasi telomerase dan/atau penuaan sel (20).

Perubahan komunikasi antar sel dan fungsi imun

Perubahan kadar hormon seperti leptin, ghrelin, insulin, adiponektin dan IGF1 mengatur kerusakan saraf dan neurodegenerasi. Sistem kekebalan sangat penting untuk membentuk otak selama perkembangan. Sistem saraf maupun sistem kekebalan berubah seiring bertambahnya usia, sehingga hilangnya regulasi respons imun di otak kemungkinan menjadi faktor dalam neurodegenerasi (21).

Dampak Penuaan Seluler di Otak Perubahan plastisitas sinaps dan morfologi

Pemrosesan informasi di otak adalah proses yang sangat kompleks yang bergantung pada aktivitas neuron yang saling berhubungan di sinapsis. Kekuatan dan efisiensi koneksi jaringan saraf dapat berubah sebagai respons terhadap rangsangan lingkungan yang memungkinkan otak untuk mempertahankan informasi dan memrosesnya serta memulai respons yang sesuai (22). Modifikasi transmisi sinaptik dapat berupa perubahan morfologi, perubahan elektrofisiologi serta perubahan kandungan protein sinaptik yang dapat mempengaruhi jumlah koneksi fungsional di otak. Jumlah koneksi fungsional di otak diterjemahkan sebagai kemampuan jaringan saraf untuk menyimpan dan memproses informasi. Pengukuran kuantitatif dan kualitatif morfologi neuron pada tingkat arborisasi dendrit dan morfologi duri dendritik yang menampung rangsang sinapsis adalah cara yang banyak digunakan untuk menilai plastisitas sinaptik (3).

Hipokampus dan korteks prefrontal adalah daerah otak yang penting untuk kemampuan kognitif dan dapat terpengaruh karena penuaan. Sebagian besar rangsangan sinapsis terletak pada duri di sepanjang dendrit. Kompleksitas dan panjang dendritik sangat penting untuk pengaturan fungsi saraf.

Pada manusia, neuron hipokampus tampaknya mempertahankan ukuran dan kompleksitas arborisasi dendritik sepanjang waktu. Namun, ada juga penelitian yang menunjukkan bahwa pohon dendritik hipokampus di beberapa subregion, seperti *Cornu ammonis* 1 (CA1), dapat meluas seiring bertambahnya usia. Sebaliknya, di neuron kortikal hewan dan manusia menunjukkan regresi atau kemunduran dari pohon dendritik seiring bertambahnya usia. Panjang total dendritik dan kompleksitas menurun seiring bertambahnya usia untuk dendrit apikal dan basal. Pada model hewan dengan penuaan yang dipercepat sebagian menyerupai perubahan pada hewan tua (3).

Kepadatan dan morfologi duri dendritik dapat mengalami perubahan terkait usia. Sama halnya dengan arborisasi dendritik, jumlah duri dendritik pada neuron hipokampus lebih stabil daripada di korteks. Jumlah duri di wilayah CA1 tikus dan manusia umumnya tetap tidak berubah seiring bertambahnya usia, sedangkan di CA3 terjadi penurunan kepadatan duri dendritik. Penurunan kepadatan duri dendritik terjadi di neuron kortikal hewan atau manusia yang tua dibandingkan dengan yang muda berkisar antara 23 hingga 55%. Ada empat bentuk duri dendritik yaitu *thin*, *filopodia* (panjang), *stubby* (pendek dan lebar), dan *mushroom* (kepala besar dengan leher tipis), yang mewakili tahap pematangan dan stabilitas yang berbeda. *Thin* merupakan bentuk yang paling tidak stabil (3).

Klasifikasi lain didasarkan pada *structure of spine postsynaptic density* (PSD). PSD adalah elemen membran postsinaptik yang terlihat di mikroskop elektron sebagai pelat tebal yang terdiri dari reseptor neurotransmitter yang terletak rapat. Duri besar memiliki kepala besar dan sering digambarkan seperti jamur. Plastisitas sinaptik diubah di otak yang menua dengan

cara tertentu (23). Pada hipokampus hewan tua terjadi penurunan ukuran densitas postsinaptik (PSD) neuron CA1 bersama dengan peningkatan level ion kalsium intraseluler [Ca^{+2}]. Pada daerah hipokampus lainnya kepadatan duri dendritik menurun seiring bertambahnya usia, dengan pemangkasan selektif duri yang kurang matang di *Cornus ammonis* 3 (CA3). Dalam neuron kortikal tidak hanya kepadatan duri tetapi juga panjang pohon dendritik dan kompleksitas menurun seiring bertambahnya usia. Hal ini menunjukkan bahwa jaringan saraf kortikal dan hipokampus yang tua di wilayah CA3 kurang plastis (3).

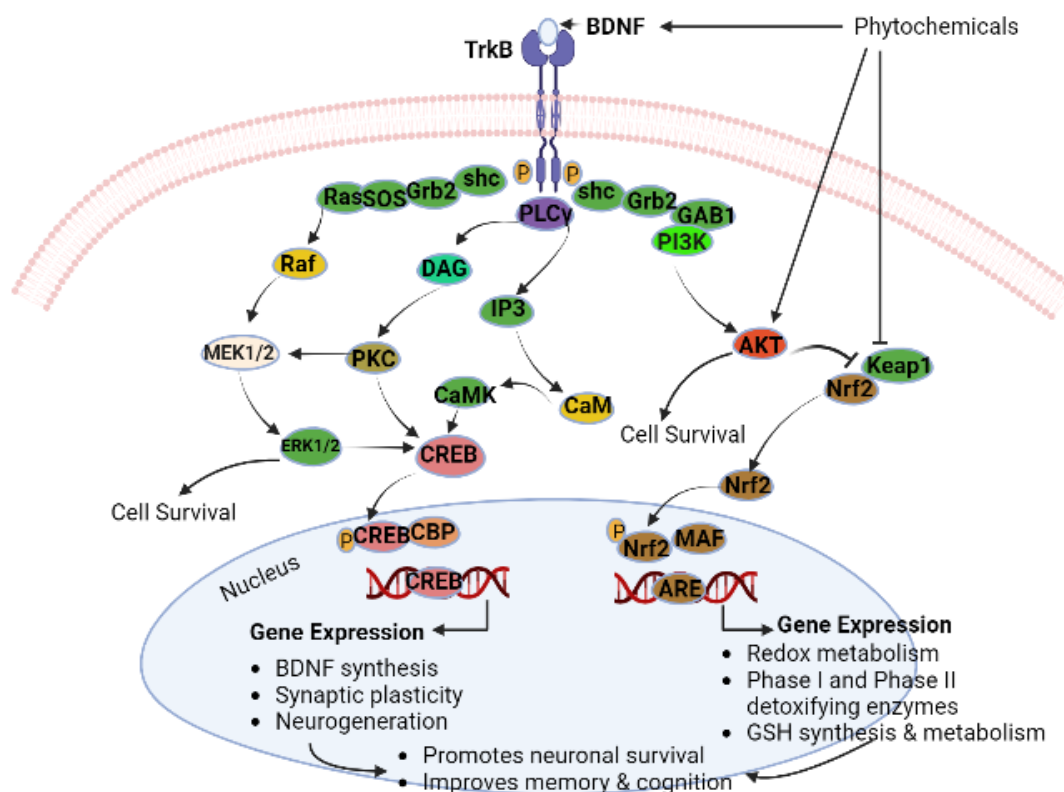
MORINGA OLEIFERA

Mekanisme Molekuler Sebagai Efek Neuroprotektif

Neuron mempertahankan kelangsungan hidup dan konektivitas melalui jalur pensinyalan neurotropin seperti jalur PI3K/Akt, MAPK (Ras/ref/Erk), dan PLC γ (PKC atau CaMK). Jalur PI3K/Akt mengganggu kompleks Nrf2-Keap1, yang dalam kondisi dasar mengarah pada ubiquitinasi dan degradasi Nrf2 oleh sistem proteasomal, dengan demikian mendorong translokasi Nrf2 ke inti sehingga dapat mengaktifkan sistem antioksidan Nrf2-ARE dan menghasilkan ekspresi beberapa gen yang mengkodekan enzim-enzim antioksidan yang bertanggung jawab untuk metabolisme redoks serta mengkodekan gen untuk sintesis dan metabolisme GSH. Akt yang diaktifkan juga mengatur kelangsungan hidup sel dengan menjaga keseimbangan antara protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis. Jalur pensinyalan MAPK dan PLC γ mengatur kelangsungan hidup neuron dan transkripsi gen yang bergantung pada CREB yang mengkodekan BDNF dan protein lain yang diperlukan untuk plastisitas sinaptik dan neurogenesis. Fitokimia dapat meningkatkan

kelangsungan hidup sel dengan mengaktifkan pensinyalan TrkB dengan berfungsi sebagai BDNF atau dengan mempromosikan fosforilasi Akt atau menghambat kompleks Nrf2-Keap1, dan dengan demikian, mengaktifkan sistem pertahanan antioksidan. Pensinyalan TrkB dan sistem antioksidan Nrf2-ARE saling

melengkapi satu sama lain dan aktivasi simultan dari jalur-jalur ini telah terbukti memberikan perlindungan saraf terhadap stres oksidatif dari gangguan memori dan kognisi pada pasien dengan *Neurodegenerative diseases* atau dengan cedera otak (24). (Gambar 1)



Gambar 1. Pensinyalan TrkB dan Nrf2-ARE sebagai neuroprotektif (24) (didesain kembali dengan aplikasi Biorender)

Kandungan Nutrisi dan Manfaat Medis

Setiap bagian dari *Moringa oleifera* (MO) mempunyai kandungan nutrisi penting (Tabel 1).

Tabel 1. Manfaat kesehatan dan nilai gizi dari berbagai komponen MO (25)

Bagian tanaman	Kandungan gizi	Penggunaan sebagai obat
Daun	Mengandung mineral termasuk Ca, Mg, P, K, Cu, Fe, dan S serta serat, lemak, dan protein. Vitamin termasuk vitamin A, niasin, vitamin C, riboflavin, vitamin B-kolin, vitamin B1-tiamin. Banyak asam amino ditemukan, termasuk Arg, His, Lys, Trp, Phe, Thr, Leu, Met, Ile, dan Val. Flavonoid seperti quercetin, isoquercetin, kemfericitin, isothiocyantes, dan senyawa glikosida serta tanin, sterol, saponin, terpenoid, fenolik, dan alkaloid.	Hiperglikemia, asma, rasa terbakar di dada, dislipidemia, influenza, sifilis, malaria, pneumonia, diare, sakit kepala, penyakit kudis, kondisi kulit, pneumonia, bronkitis, infeksi mata dan telinga, dan migrain. Selain itu menurunkan tekanan darah dan kolesterol, neuroprotektan, antikanker, antibakteri, antioksidan, anti-diabetes, dan agen aterogenik.
Biji	Mengandung tanin, saponin, fenolik, fitat, flavonoid, terpenoid, dan lektin. Mengandung asam oleat (minyak Ben), antibiotik pterygospermin, dan asam lemak seperti asam linoleat, linolenat, dan behenic. Lemak, serat, protein, mineral, vitamin A, B, dan C, dan asam amino adalah nutrisi tambahan.	sifat anti-inflamasi dan antibakteri dan dapat digunakan untuk mengobati berbagai kondisi, termasuk penyakit Crohn, hipertiroidisme, anti-virus herpes simpleks, asam urat, radang sendi, kram, epilepsi, dan penyakit menular seksual.
Kulit akar	Mineral termasuk kalsium, magnesium, dan natrium, serta alkaloid seperti morfin dan moriginin	Kulit akar memiliki sifat anti-ulkus, anti-inflamasi, dan merangsang jantung.
Bunga	Asam amino, kalsium, dan kalium, juga memiliki nektar	Bunga bertindak sebagai hipokolesterolemik, agen anti-rematik, menyembuhkan masalah kemih dan pilek
Polong	Kaya akan protein, abu, karbohidrat non-struktural, lemak, serat, dan nutrisi lainnya. Ada asam lemak lain seperti asam oleat, asam linoleat, asam palmitat, dan asam linolenat.	Diare, liver, masalah limpa, nyeri sendi

Studi *In vitro*

Banyak studi *in vitro* yang telah dilakukan untuk mengamati potensi neuroprotektif dari MO seperti penelitian yang dilakukan oleh Hashim, dkk yang bertujuan untuk menyelidiki efek neuroprotektif dari *Alpinia galanga leaves* (ALE), *Alpinia galanga rhizomes* (ARE), *Vitis vinifera seeds* (VSE), *Moringa oleifera leaves* (MLE), *Panax ginseng leaves* (PLE) dan *Panax ginseng rhizomes* (PRE) yang dilakukan pada sel neuroblastoma SHSY5Y. Dalam penelitian ini MLE menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi dengan uji 2,2-

Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) dan *Ferric reducing antioxidant properties* (FRAP) dengan sitotoksisitas yang rendah terhadap garis sel SHSY5Y dibandingkan dengan tanaman lain yang diteliti. Mekanisme kerjanya sebagai neuroprotektif pada sel SHSY5Y mungkin disebabkan oleh tingkat polifenol yang tinggi dan senyawa antioksidan lainnya, dan memiliki kemampuan untuk menangkal radikal bebas atau mengaktifkan sistem antioksidan seluler (26).

Studi lain juga dilakukan oleh Hannan, dkk yang bertujuan untuk menilai

efek neuroprotektif dari MO dengan melihat kelangsungan hidup neuron dan peningkatan pertumbuhan neurit dengan menggunakan kultur primer neuron hipokampus. Dalam hasil penelitian ini dilaporkan bahwa ekstrak daun MO mempromosikan pertumbuhan neurit dalam kultur primer neuron hipokampus. Pada konsentrasi yang optimal, MO mendukung kelangsungan hidup neuron dengan melindungi neuron dari kematian sel secara *in vitro* dibandingkan dengan kultur kontrol. Manfaat MO pada kelangsungan hidup sel dan ekstensi neurit menunjukkan bahwa ekstrak tumbuhan MO mengandung senyawa yang menjanjikan yang mempunyai aktivitas seperti faktor neurotropik. Mekanisme yang mungkin mendasari aktivitas peningkatan kelangsungan hidup neuronal adalah bahwa MO mengandung berbagai jenis senyawa antioksidan seperti asam askorbat, flavonoid, fenolat dan karotenoid yang dapat memberikan perlindungan saraf dengan menangkalkan radikal bebas atau mengaktifkan sistem antioksidan seluler (27).

Studi efek neuroprotektif dari ekstrak MO juga dilakukan Amina, dkk yang diujikan pada sel ganglion retina terhadap penurunan viabilitas sel. Eksitotoksisitas glutamat dapat menyebabkan kerusakan DNA dan terkait dengan gangguan retina dan gangguan neurologis. Pada mamalia, sinyal visual dari mata ke otak dilakukan hanya oleh *retinal ganglion cell* (RGC), yang dapat dirusak oleh stimulasi berlebihan dari reseptor glutamat. Pada penelitian ini terlebih dahulu dilakukan pengujian viabilitas pada kelompok sel yang hanya diberikan ekstrak biji MO dan kelompok sel yang hanya diberikan glutamat dengan beberapa konsentrasi (5,

10, 50, dan 100 $\mu\text{g/ml}$). Ekstrak biji MO menunjukkan toksisitas yang dapat diabaikan dibandingkan dengan glutamat yang menunjukkan penurunan viabilitas sel, paling jelas pada konsentrasi 100 μM . Selanjutnya ekstrak biji MO dievaluasi dengan pretreatment sel dengan ekstrak biji MO sebelum diberikan glutamat untuk menunjukkan efek proteksi. Sel diberi perlakuan awal dengan 50 dan 100 $\mu\text{g/ml}$ ekstrak biji MO selama 2 jam sebelum diberikan 50 μM dan 100 μM glutamat. Hasilnya adalah terjadi peningkatan viabilitas sel yang luar biasa. Hasil ini menunjukkan potensi proteksi dari ekstrak biji MO terhadap toksisitas sel yang diberikan glutamat di RGC. Triterpenoid, glikosida jantung, antrakuinon, dan flavonoid yang ada dalam ekstrak biji merupakan bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan yang dapat menangkalkan radikal bebas (28).

Studi *In vivo*

Disamping studi *in vitro*, telah dilakukan juga beberapa studi *in vivo* terkait efek neuroprotektif MO oleh para peneliti. Penelitian yang dilakukan oleh Sutalangka, dkk menyelidiki efek perbaikan memori dan neurodegenerasi ekstrak MO Pada tikus model demensia yang diinduksi AF64A dengan menilai fungsi memori, kepadatan neuron, tingkat Malondialdehid (MDA), aktivitas *Superoxide dismutase* (SOD), dan *Catalase* (CAT). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak MO dapat meningkatkan perbaikan memori spasial dan neurodegenerasi pada bagian CA1, *Cornu ammonis 2* (CA2), *Cornu ammonis 3* (CA3), dan dentate gyrus hipokampus yang disertai dengan penurunan level MDA dan aktivitas AChE serta dapat meningkatkan aktivitas SOD dan CAT. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun MO adalah

peningkat kognitif dan neuroprotektan potensial (29).

Penelitian lain juga dilakukan oleh Arozal, dkk menyelidiki efek *Moringa oleifera seed oil* (MOO) dan *Moringa oleifera leaves extracts* (MOE) yang dapat memperbaiki gangguan memori pada mencit yang diinduksi dengan skopolamin (Sco). Dalam penelitian ini dilaporkan bahwa MOO dan MOE dapat memperbaiki gangguan memori pada mencit yang diinduksi skopolamin namun lebih baik MOO jika dibandingkan MOE. Perbaikan memori ini kemungkinan terjadi karena adanya pemulihan dari gangguan aktivitas AchE yang diinduksi Sco (30).

Studi in vivo lainnya juga dilakukan oleh Mahaman, dkk yang bertujuan untuk melihat efek ekstrak biji MO dalam mengurangi protein A β , meningkatkan plastisitas sinaptik dan memperbaiki gangguan kognitif pada mencit APP/PS1. Dari hasil yang diperoleh bahwa pengobatan dengan MO dapat mencegah peningkatan A β pada mencit APP/PS1 melalui penurunan enzim yang mendorong produksi A β yaitu BACE1 dan AEP, serta dapat meningkatkan protein yang bertanggung jawab untuk penurunan A β yaitu IDE, NEP, dan LRP1. Selain itu, MO dapat mempertahankan status fosforilasi GluN2B melalui penurunan aktivitas STEP, meningkatkan tingkat protein terkait plastisitas sinaptik seperti PSD95 dan synapsin1, dan mencegah neurodegenerasi sehingga menghasilkan perbaikan defisit perilaku dan kognitif (31).

Penelitian lain juga dilakukan oleh Zhou, dkk terkait efek *Moringa oleifera seed extract* (MSE) dalam mengurangi gangguan memori dan gangguan pembelajaran pada mencit akibat induksi

scopolamin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSE mampu melindungi mencit dari gangguan pembelajaran dan gangguan memori yang diinduksi skopolamin. Pretreatment MSE secara signifikan meningkatkan reaktivitas sistem kolinergik dan neurogenesis di hipokampus. Tingkat Akt, ERK1/2, dan CREB yang terfosforilasi di hipokampus secara signifikan menurun dengan skopolamin, namun penurunan tersebut dapat dicegah dengan pemberian MSE. Mencit yang menerima skopolamin saja menunjukkan gangguan belajar dan gangguan memori dan sangat menurunkan reaktivitas sistem kolinergik dan neurogenesis di hipokampus. Hasil ini menunjukkan bahwa efek perbaikan kognitif yang diberikan MSE dimediasi oleh peningkatan sistem neurotransmisi kolinergik dan neurogenesis melalui aktivasi jalur pensinyalan Akt, ERK1/2, dan CREB. Temuan ini menunjukkan bahwa MSE bisa menjadi obat ampuh dalam melawan amnesia dan mekanismenya mungkin dengan modulasi aktivitas kolinergik melalui jalur pensinyalan Akt, ERK1/2, dan CREB (32). Sampai saat ini penelitian MO terkait efek neuroprotektif pada manusia belum tersedia. Studi tambahan pada manusia diperlukan untuk mengkonfirmasi efek MO sebagai neuroprotektif.

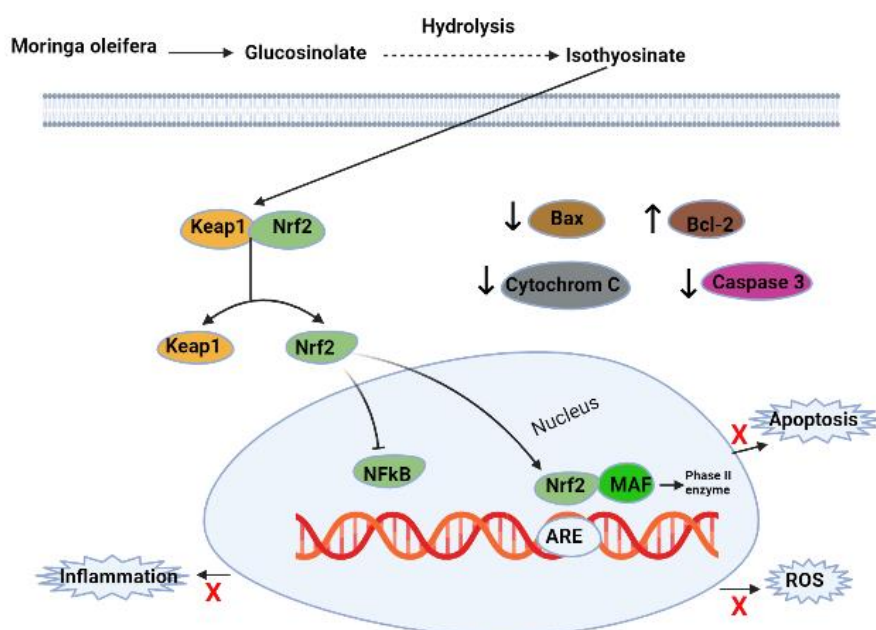
Mekanisme Molekuler MO Sebagai Neuroprotektif

Beberapa fitokonstituennya seperti karoten, quercetin, kaempferol, asam askorbat, flavonoid, asam fenolik, rhamnose, glikosilat, glukomoringin, dan isothiocyanates dapat membantu menjaga tingkat enzim antioksidan otak, fungsi mitokondria, dan neurogenesis yang menunjukkan efek neuroprotektif pada beberapa gangguan neurodegeneratif

termasuk Penyakit Parkinson, Penyakit Alzheimer, Penyakit Huntington, dan Amyotrophic lateral sclerosis (33).

Mekanisme molekuler yang terlibat terkait potensi neuroprotektif MO adalah mekanisme molekuler yang dimediasi oleh jalur NF- κ B dan Nrf2. Kandungan glukosinolat dalam MO akan terhidrolisis membentuk *isothiocyanate* yang secara langsung akan berinteraksi dengan Keap1 yang ada di sitoplasma dan menyebabkan

translokasi Nrf2 dari sitoplasma ke nukleus, selanjutnya Nrf2 akan berikatan dengan ARE dan menghasilkan respons fase 2. Nrf2 juga menghambat translokasi NF κ B sehingga mengurangi produksi sitokin (IL, TNF- α) untuk menghasilkan respons anti-inflamasi. Selain itu, MO juga meningkatkan kadar Bcl2 dan menurunkan Bax, cytochrome c, dan caspase 3 untuk menghambat apoptosis seluler dan pembentukan ROS (33). (Gambar 2)



Gambar 2. Mekanisme molekuler MO sebagai neuroprotektif.(33) (didesain kembali dengan aplikasi Biorender)

SIMPULAN

MO mengandung senyawa bioaktif yang mempunyai aktivitas sebagai agen neuroprotektif yang terbukti baik secara *in vitro* maupun secara *in vivo* karena pengaruhnya terhadap stres oksidatif. Senyawa bioaktif yang dikandung MO seperti flavonoid, *isothiocyanate*, dan polifenol diketahui bersifat sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dianggap bermanfaat sebagai neuroprotektif. Dengan demikian MO berpotensi sebagai agen neuroprotektif pada penuaan otak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada dr. Agian Jeffilano Barinda, Ph.D dengan penuh keikhlasan, selalu membantu banyak hal termasuk kesediaan meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing penulis menyelesaikan artikel ini, serta kepada Prof. dr. Wawaimuli Arozal, M.Biomed, Pharm.D yang telah mendukung dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan artikel ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan, dan tidak ada afiliasi atau koneksi dengan entitas atau organisasi apapun.

REFERENSI

1. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016;539(7628):180-186. doi:10.1038/nature20411
2. Mattson MP, Arumugam T V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab*. 2018;27(6):1176-1199. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.011
3. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Dudkowska M, et al. Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci*. 2021;13(February):1-23. doi:10.3389/fnagi.2021.646924
4. Ridwan R, Hamim H, Hidayati N, Suharsono S. Molecular and morphological analysis of Indonesian drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.). *Asian J Plant Sci*. 2021;20(1):131-142. doi:10.3923/ajps.2021.131.142
5. Senthilkumar A, Karuvantevida N, Rastrelli L, Kurup SS. Traditional Uses , Pharmacological Efficacy , and Phytochemistry of *Moringa peregrina* (Forssk .) Fiori . — A Review. 2018;9(May):1-17. doi:10.3389/fphar.2018.00465
6. Vaiserman AM, Lushchak O V., Koliada AK. Anti-aging pharmacology: Promises and pitfalls. *Ageing Res Rev*. 2016;31:9-35. doi:10.1016/j.arr.2016.08.004
7. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
8. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered proteins in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(4):316-325. doi:10.1093/jnen/nlw002
9. Schaefer ATU, Teuchert-Noodt G. Developmental neuroplasticity and the origin of neurodegenerative diseases. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(8):587-599. doi:10.3109/15622975.2013.797104
10. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10). doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115
11. Azam S, Haque ME, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9(August):1-22. doi:10.3389/fcell.2021.683459
12. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):193-217. doi:10.3390/ijms16010193
13. Moon J, Kitty I, Renata K, Qin S, Zhao F, Kim W. DNA Damage and Its Role in Cancer Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):1-19. doi:10.3390/ijms24054741
14. Jeppesen DK, Bohr VA, Stevnsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2011;94(2):166-200. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.04.013
15. Bradley-Whitman MA, Lovell MA. Epigenetic changes in the

- progression of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2013;134(10):486-495.
doi:10.1016/j.mad.2013.08.005
16. Tanaka K, Matsuda N. Proteostasis and neurodegeneration: The roles of proteasomal degradation and autophagy. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2014;1843(1):197-204.
doi:10.1016/j.bbamcr.2013.03.012
 17. Wu Y, Chen M, Jiang J. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. *Mitochondrion.* 2019;49(January):35-45.
doi:10.1016/j.mito.2019.07.003
 18. Ogrodnik M, Zhu Y, Langhi LGP, et al. Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. *Cell Metab.* 2019;29(5):1061-1077.e8.
doi:10.1016/j.cmet.2018.12.008
 19. Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype. *Cell Metab.* 2016;23(2):303-314.
doi:10.1016/j.cmet.2015.11.011
 20. Oh J, Lee YD, Wagers AJ. Stem cell aging: Mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med.* 2014;20(8):870-880.
doi:10.1038/nm.3651
 21. Amor S, Woodroffe MN. Innate and adaptive immune responses in neurodegeneration and repair. *Immunology.* 2014;141(3):287-291.
doi:10.1111/imm.12134
 22. Shettigar N, Yang CL, Tu KC, Suh CS. On The Biophysical Complexity of Brain Dynamics: An Outlook. *Dynamics.* 2022;2(2):114-148.
doi:10.3390/dynamics2020006
 23. Petralia RS, Mattson MP, Yao PJ. Communication breakdown: The impact of ageing on synapse structure. *Ageing Res Rev.* 2014;14(1):31-42.
doi:10.1016/j.arr.2014.01.003
 24. Hannan MA, Dash R, Sohag AAM, Haque MN, Moon IS. Neuroprotection Against Oxidative Stress: Phytochemicals Targeting TrkB Signaling and the Nrf2-ARE Antioxidant System. *Front Mol Neurosci.* 2020;13(July).
doi:10.3389/fnmol.2020.00116
 25. Gopalakrishnan L, Doriya K, Kumar DS. Moringa oleifera: A review on nutritive importance and its medicinal application. *Food Sci Hum Wellness.* 2016;5(2):49-56.
doi:10.1016/j.fshw.2016.04.001
 26. Hashim FJ, Vichitphan S, Boonsiri P, Vichitphan K. Neuroprotective assessment of moringa oleifera leaves extract against oxidative-stress-induced cytotoxicity in shsy5y neuroblastoma cells. *Plants.* 2021;10(5).
doi:10.3390/plants10050889
 27. Hannan MA, Kang JY, Mohibullah M, et al. Moringa oleifera with promising neuronal survival and neurite outgrowth promoting potentials. *J Ethnopharmacol.* 2014;152(1):142-150.
doi:10.1016/j.jep.2013.12.036
 28. Amina M, Bhat RS, Al-Dbass AM, et al. 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.* Published online 2021:1-19.
doi:10.7717/peerj.11569

29. Sotalangka C, Wattanathorn J, Muchimapura S, Thukham-Mee W. Moringa oleifera mitigates memory impairment and neurodegeneration in animal model of age-related dementia. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/695936
30. Arozal W, Purwoningsih E, Lee HJ, Barinda AJ, Munim A. Effects of Moringa oleifera in Two Independents Formulation and as Neuroprotective Agent Against Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. *Front Nutr*. 2022;9(March):1-13. doi:10.3389/fnut.2022.799127
31. Abdoul Y, Mahaman R, Feng J, Huang F, Tanko M, Salissou M. Moringa Oleifera Alleviates A β Burden and Improves Synaptic Plasticity and Cognitive Impairments in APP/PS1 Mice. Published online 2022.
32. Zhou J, Yang WS, Suo DQ, et al. Moringa oleifera seed extract alleviates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. *Front Pharmacol*. 2018;9(APR):1-11. doi:10.3389/fphar.2018.00389
33. Mundkar M, Bijalwan A, Soni D, Kumar P. Neuroprotective potential of Moringa oleifera mediated by NF- κ B/Nrf2/HO-1 signaling pathway: A review. *Food Biochem*. Published online 2022. doi:10.1111/jfbc.14451