

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera otak traumatik (COT) tetap menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia. Kondisi ini ditandai dengan angka kejadian yang sangat tinggi serta dampak serius terhadap morbiditas dan mortalitas. Data epidemiologi menunjukkan bahwa COT mempengaruhi jutaan individu setiap tahun, dengan hampir 2 juta kasus baru dilaporkan secara global setiap tahunnya. Tingginya insidensi ini menjadikan COT sebagai beban kesehatan yang sangat besar, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Secara demografis, COT paling sering terjadi pada kelompok usia tertentu. Anak-anak usia 0–4 tahun, remaja berusia 15–24 tahun, dan kelompok lanjut usia di atas 65 tahun merupakan kelompok yang paling rentan terhadap COT. Anak-anak dan lansia lebih rentan mengalami insiden jatuh akibat kurangnya koordinasi dan ketahanan fisik, sementara pada remaja dan dewasa muda, risiko meningkat akibat kecelakaan lalu lintas, aktivitas olahraga, atau insiden lain yang melibatkan trauma kepala.(Fnu et al., 2018; N Enslin et al., 2020; Wibowo et al., 2023)

Penyebab utama COT meliputi insiden jatuh, yang menjadi penyebab dominan pada sebagian besar kelompok umur. Selain itu, serangan fisik dan berbagai bentuk trauma lainnya juga berkontribusi terhadap tingginya angka kejadian COT (Ali et al., 2023). Perbedaan penyebab ini dipengaruhi oleh faktor lingkungan, aktivitas sehari-hari, dan tingkat risiko di

masing-masing kelompok umur. Prevalensi global COT diperkirakan mencapai 27,08 juta orang, menunjukkan bahwa kondisi ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius.(Ali et al., 2023; Mogi, 2023; Zulazmi et al., 2021)

Manifestasi klinis cedera otak traumatik (COT) sangat bervariasi, tergantung pada tingkat keparahannya. Cedera otak traumatik ringan (*mild traumatic brain injury* atau mTBI), yang juga dikenal sebagai gegar otak, merupakan jenis cedera yang sering kali tidak tercatat secara memadai dalam sistem pelaporan. Hal ini menyebabkan tantangan dalam proses diagnosis dan pengelolaan yang optimal. COT ringan biasanya ditandai dengan gejala seperti pusing, kehilangan kesadaran sementara, mual, dan kesulitan konsentrasi. Meskipun gejalanya terlihat ringan, efek jangka panjang dari mTBI, terutama jika berulang, dapat menyebabkan gangguan neurologis yang signifikan. Sebaliknya, COT berat memiliki dampak yang jauh lebih serius. Jenis cedera ini sering dikaitkan dengan risiko tinggi disabilitas permanen, gangguan fungsi neurologis, dan tingkat kematian yang signifikan. Cedera otak berat memerlukan intervensi medis segera, termasuk pembedahan untuk mengurangi tekanan intrakranial, serta strategi rehabilitasi intensif untuk membantu pemulihan pasien. Penilaian keparahan COT dilakukan menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS), yang mengklasifikasikan cedera berdasarkan tingkat kesadaran pasien. GCS memberikan skor dari 3 hingga 15, dengan nilai yang lebih rendah menunjukkan kondisi cedera yang lebih berat. Kategori ini mencakup cedera ringan (13–15), sedang (9–12), dan berat (≤ 8). (Dikmen et al., 2017; McDonald et al., 2022; Yan, 2024)

Secara patofisiologis, COT mengakibatkan kerusakan jaringan otak yang serius, termasuk perdarahan, edema, nekrosis seluler, serta hilangnya fungsi motorik dan

kognitif. Mekanisme utama yang terlibat adalah inflamasi dan stres oksidatif. Aktivasi inflamasi ditandai dengan peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan *interleukin-1* beta (IL-1 β). TNF- α berperan sentral dalam memperparah respons inflamasi, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak (*blood-brain barrier*) dan mempercepat kerusakan neuron. Stres oksidatif memperburuk kerusakan dengan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS) yang melebihi kapasitas sistem antioksidan tubuh, termasuk *superoxide dismutase* (SOD). Penurunan aktivitas SOD menyebabkan akumulasi ROS, yang mengakibatkan peroksidasi lipid membran sel, disfungsi protein, serta kerusakan DNA, mempercepat nekrosis dan apoptosis sel saraf. Sebagai respons kompensasi terhadap inflamasi berlebihan, tubuh menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti *interleukin-10* (IL-10). *Interleukin-10* berfungsi menekan ekspresi sitokin proinflamasi, menghambat aktivasi mikroglia, dan mengurangi kerusakan jaringan otak. Cedera otak traumatik juga menginduksi aktivasi astrosit, yang ditandai dengan peningkatan ekspresi *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) sebagai penanda gliosis reaktif, berkontribusi terhadap perubahan mikrostruktur jaringan saraf dan memperburuk prognosis neurologis. Tingginya kadar IL-10 dapat memperbaiki keseimbangan imun dan mendukung pemulihan jaringan setelah trauma. Toro-Urrego et al. (2020) dan Muballe et al. (2020) menjelaskan bahwa kombinasi faktor-faktor ini menciptakan lingkungan yang disfungsional, di mana jaringan otak yang sehat di sekitarnya turut terpapar oleh efek sitotoksik dari inflamasi dan stres oksidatif. Pada akhirnya, proses ini menyebabkan kerusakan sekunder yang lebih luas dan berkontribusi terhadap

hilangnya fungsi neurologis yang lebih besar. Secara klinis, dampak ini terlihat pada gejala sisa yang bervariasi, mulai dari defisit motorik seperti hemiparesis, gangguan kognitif termasuk memori dan perhatian, hingga perubahan perilaku seperti agresivitas atau depresi.(Muballe et al., 2020; Toro-Urrego et al., 2020; Wikayanti, 2022)

Upaya mengatasi kerusakan pada otak, telah dilakukan penelitian dalam berbagai bahan alam yang menunjukkan potensi protektif melalui mekanisme antiinflamasi dan antioksidan. Ekstrak polifenol kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) telah dibuktikan mampu meningkatkan aktivitas antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GSH-Px), serta menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi interleukin-1 beta (IL-1 β) dan interleukin-6 (IL-6).(Mehla et al., 2020; Yulug et al., 2018) Selain kayu manis, beberapa bahan alam lain juga telah diidentifikasi bermanfaat terhadap kerusakan otak akibat trauma. *Allium sativum* (bawang putih) melalui kandungan allicin mampu meningkatkan aktivitas SOD dan CAT serta menurunkan kadar malondialdehida (MDA), memperbaiki status oksidatif otak, dan mengurangi inflamasi. *Artemisia annua* dengan senyawa artesunate diketahui menekan ekspresi iNOS dan sitokin proinflamasi, memperbaiki lingkungan mikro otak pascatrauma. Selain itu, *Astragalus membranaceus* yang mengandung Astragaloside IV memperlihatkan aktivitas antioksidan dan antiapoptotik yang mendukung regenerasi neuron. *Curcuma longa* (kunyit) dengan komponen aktif kurkumin berperan melalui aktivasi jalur Keap1/Nrf2/ARE, memperkuat pertahanan antioksidan dan menekan inflamasi. Bahkan monoterpenoid dari tanaman seperti Thymol (*Thymus vulgaris*) juga terbukti meningkatkan perfusi darah otak dan

mengurangi volume infark setelah cedera otak.(Arora et al., 2023; Worku & Tolossa, 2024)

Moringa oleifera, sering disebut sebagai "pohon ajaib," memiliki potensi luar biasa dalam mendukung neuroproteksi dan neuroregenerasi. Tanaman ini telah lama dikenal kaya akan senyawa bioaktif yang memiliki manfaat kesehatan yang luas. Penelitian oleh Mundkar et al. (2022) menunjukkan bahwa ekstrak *Moringa oleifera* mampu mengurangi stres oksidatif yang berperan besar dalam kerusakan neuron, terutama melalui jalur sinyal NF-kB/Nrf2/HO-1. Jalur ini merupakan mekanisme penting yang membantu sel dalam melawan efek destruktif dari spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan selama proses inflamasi dan cedera jaringan. Kandungan bioaktif seperti flavonoid dan polifenol dalam *Moringa oleifera* memiliki kemampuan untuk menekan proses inflamasi yang berlebihan sekaligus meningkatkan aktivitas antioksidan. Aktivitas ini menjadi sangat relevan pada kondisi cedera otak, di mana inflamasi dan stres oksidatif seringkali memperburuk kerusakan jaringan. Flavonoid berperan sebagai penghambat radikal bebas, sedangkan polifenol membantu memperkuat mekanisme pertahanan seluler. Efek ini membantu menjaga fungsi neuron dan mencegah kerusakan yang lebih luas. *Superoxide dismutase* (SOD), sebuah enzim kunci yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif, juga dapat ditingkatkan melalui pemberian ekstrak *Moringa oleifera*. SOD berfungsi mengubah radikal superoksida menjadi bentuk yang lebih tidak berbahaya, sehingga mengurangi stres oksidatif yang merusak struktur neuron. Peningkatan kadar SOD ini sangat penting dalam mendukung perbaikan seluler dan melindungi jaringan otak dari kerusakan lebih lanjut. Maka dari itu, *Moringa oleifera* tidak hanya berfungsi sebagai sumber nutrisi

tetapi juga sebagai agen terapeutik yang potensial untuk membantu pemulihan neurologis. Manfaatnya yang luas menjadikannya pilihan yang menjanjikan untuk digunakan dalam terapi berbasis bahan alami pada berbagai kondisi neurologis, termasuk cedera otak traumatik.(Gao et al., 2022; Mundkar et al., 2022; Padma et al., 2022)

Maka dari itu, *Moringa oleifera* tidak hanya berfungsi sebagai sumber nutrisi tetapi juga sebagai agen terapeutik yang potensial untuk membantu pemulihan neurologis. Manfaatnya yang luas menjadikannya pilihan yang menjanjikan untuk digunakan dalam terapi berbasis bahan alami pada berbagai kondisi neurologis, termasuk cedera otak traumatik.(Gao et al., 2022; Mundkar et al., 2022; Padma et al., 2022) Sebagian besar studi sebelumnya berfokus pada model traumatik dengan dominasi respons inflamasi akut, sehingga belum menggambarkan pola interaksi biomarker pada model non-traumatik. Penelitian ini bersifat konfirmatif terhadap efek neuroprotektif *Moringa oleifera*, sekaligus mengidentifikasi mekanisme biologis melalui evaluasi keterkaitan inflamasi, stres oksidatif, dan aktivasi glial.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian ekstrak *Moringa oleifera* berhubungan dengan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) sebagai indikator inflamasi pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik?

2. Apakah pemberian ekstrak *Moringa oleifera* berhubungan dengan kadar *Interleukin-10* (IL-10) sebagai indikator respon antiinflamasi pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik?
3. Apakah pemberian ekstrak *Moringa oleifera* berhubungan dengan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) sebagai indikator kapasitas antioksidan pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik?
4. Apakah pemberian ekstrak *Moringa oleifera* berhubungan dengan kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) sebagai penanda aktivasi astrosit pada jaringan otak tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik?
5. Bagaimana hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dengan gambaran histopatologis jaringan otak pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Ditemukan hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), kadar *Interleukin-10* (IL-10), kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), serta gambaran histopatologis otak pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Ditemukan hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik.

2. Ditemukan hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan kadar *Interleukin-10* (IL-10) pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik.
3. Ditemukan hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik.
4. Ditemukan hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik.
5. Ditemukan hubungan antara pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dan perbaikan gambaran histopatologis otak pada tikus *Sprague Dawley* dengan cedera otak traumatik.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi signifikan dalam dua aspek utama, yaitu pengembangan ilmu pengetahuan dan aplikasi klinis, dengan fokus pada upaya pemahaman dan penanganan cedera otak traumatik (COT) yang efektif dan berbasis bahan alam.

1.4.1 Manfaat bagi Pengembangan Ilmu

Penelitian ini dapat menambah wawasan ilmiah tentang potensi protektif ekstrak *Moringa oleifera* terhadap mekanisme inflamasi dan stres oksidatif yang terjadi pada kondisi cedera otak traumatik. Penelitian ini juga diharapkan memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai bagaimana senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* memengaruhi parameter-parameter biologis, seperti kadar *Tumor*

Necrosis Factor Alpha (TNF- α), kadar *Interleukin-10* (IL-10) sebagai sitokin anti-inflamasi, dan aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) sebagai enzim antioksidan. Selain itu, hasil penelitian ini dapat menjelaskan pengaruh *Moringa oleifera* terhadap kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), yang merupakan penanda gliosis, serta terhadap perbaikan struktur jaringan otak berdasarkan gambaran histopatologi. Penelitian ini juga dapat menjadi landasan bagi studi lanjutan yang lebih spesifik, seperti eksplorasi dosis optimal, durasi pemberian, serta efek jangka panjang dari penggunaan *Moringa oleifera* pada model COT lainnya. Dengan demikian, penelitian ini dapat memperkaya basis ilmiah dalam bidang neuroproteksi dan terapi berbasis bahan alami, sekaligus menjadi referensi penting bagi pengembangan penelitian multidisiplin yang melibatkan ilmu farmakologi, biomedis, dan neurosains.

1.4.2 Manfaat bagi Aplikasi Klinis

Dari sisi aplikasi klinis, penelitian ini berpotensi membuka peluang baru dalam pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam untuk penanganan COT. Efek protektif ekstrak *Moringa oleifera* terhadap kerusakan jaringan otak yang ditimbulkan oleh proses inflamasi dan stres oksidatif dapat menjadi solusi tambahan dalam meningkatkan kualitas perawatan bagi pasien dengan COT. Penemuan ini diharapkan mampu memberikan opsi terapi yang lebih aman, terjangkau, dan mudah diakses, terutama bagi populasi di wilayah dengan keterbatasan akses terhadap fasilitas kesehatan dan terapi konvensional. Integrasi hasil penelitian ini dalam praktik klinis dapat membantu mempercepat proses pemulihan pasien dengan COT melalui pengurangan kerusakan jaringan otak,

peningkatan fungsi neurologis, dan perbaikan prognosis jangka panjang. Penggunaan *Moringa oleifera* sebagai bahan terapeutik juga dapat mengurangi ketergantungan pada obat-obatan sintetis yang mungkin memiliki efek samping jangka panjang. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya menawarkan manfaat praktis untuk pengelolaan COT, tetapi juga berkontribusi dalam pengembangan pendekatan terapi yang lebih holistik dan berkelanjutan. Melalui pemanfaatan ekstrak *Moringa oleifera*, penelitian ini diharapkan dapat memberikan dampak positif yang luas, baik dalam aspek teoritis maupun aplikatif, yang dapat membantu menjawab tantangan penanganan COT secara efektif di masa mendatang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Cedera Otak Traumatik

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Cedera Otak

2.1.1.1 Definisi Cedera Otak Traumatik

Cedera otak traumatik (COT) didefinisikan sebagai kerusakan jaringan otak yang disebabkan oleh kekuatan eksternal, baik akibat benturan langsung, akselerasi-dekelerasi mendadak, maupun penetrasi objek. Kondisi ini dapat menimbulkan berbagai gejala klinis, mulai dari kehilangan kesadaran hingga perubahan status neurologis yang signifikan. Faktor penyebab COT meliputi kecelakaan lalu lintas, insiden jatuh, dan kekerasan fisik, yang menjadi kontributor utama pada kelompok usia tertentu, seperti remaja dan lansia. (Ahmed et al., 2017; Fnu et al., 2018; Saberi, 2024)

COT juga melibatkan respons inflamasi kompleks yang terjadi sebagai bagian dari proses patofisiologisnya. Penelitian oleh Woodcock & Morganti-Kossmann (2013) menunjukkan bahwa setelah trauma, otak mengalami pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6) yang memicu kerusakan sekunder. Respons inflamasi ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak yang lebih luas, termasuk peningkatan permeabilitas sawar darah otak, edema serebral, dan kematian sel neuron. Perubahan ini tidak hanya memperburuk kondisi akut tetapi juga menghambat proses pemulihan jangka panjang. Selain inflamasi, COT sering dikaitkan dengan aktivasi mikroglia dan astrosit, yang meskipun bertujuan melindungi jaringan, dapat memperburuk kerusakan jika berlangsung secara berlebihan. Proses inflamasi yang tidak terkendali menjadi salah satu

tantangan utama dalam pengelolaan COT, terutama pada kasus-kasus berat.(Ali et al., 2023; Bartels et al., 2018; Woodcock & Morganti-Kossmann, 2013)

2.1.1.2 Klasifikasi Cedera Otak Traumatik

Cedera otak traumatik (COT) diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahannya menggunakan Glasgow Coma Scale (GCS), yang merupakan alat standar untuk menilai tingkat kesadaran dan fungsi neurologis pasien. GCS mengevaluasi tiga aspek utama, yaitu pembukaan mata, respons verbal, dan respons motorik, dengan skor total berkisar antara 3 hingga 15. Skor 3 menunjukkan koma total tanpa respons, sementara skor 15 mencerminkan kesadaran penuh. Berdasarkan skala ini, COT dikategorikan menjadi ringan (GCS 13–15), sedang (GCS 9–12), dan berat (GCS ≤ 8). Penilaian menggunakan GCS sangat penting karena skor yang lebih rendah berhubungan erat dengan risiko mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi. Misalnya, pasien dengan GCS di bawah 11 memiliki risiko kematian yang lebih besar, terutama pada cedera penetrasi, sementara skor di bawah 7 sering dikaitkan dengan prognosis buruk pada cedera tumpul.(Lepage et al., 2020; Mansour, 2024; Sut, 2023)

Mekanisme cedera pada COT dapat dikategorikan menjadi cedera penetrasi, cedera tumpul, dan trauma akselerasi-dekelerasi. Cedera penetrasi terjadi ketika objek tajam atau peluru menembus jaringan otak, sering kali menyebabkan kerusakan yang ekstensif. Cedera jenis ini memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan cedera tumpul, terutama jika melibatkan struktur otak yang vital. Cedera tumpul, yang merupakan trauma kepala paling umum, disebabkan oleh benturan langsung atau kekuatan eksternal pada kepala. Kondisi ini sering

menyebabkan kontusio, hematoma, dan kerusakan aksonal difus, yang dapat memperburuk prognosis jika tidak segera ditangani. Trauma akselerasi-dekelerasi, yang sering terjadi pada kecelakaan kendaraan, melibatkan perubahan kecepatan mendadak yang menyebabkan jaringan otak bergeser di dalam tengkorak. Mekanisme ini sering menghasilkan cedera mikroskopis seperti kerusakan aksonal difus, yang meskipun sulit dideteksi pada pencitraan awal, dapat menimbulkan gangguan neurologis yang signifikan. Penelitian oleh Mansour (2024) menunjukkan bahwa mekanisme cedera berkaitan erat dengan tingkat keparahan dan hasil klinis pasien. Cedera penetrasi memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan trauma tumpul atau akselerasi-dekelerasi..(Alam et al., 2020; Lepage et al., 2020; Mansour, 2024)

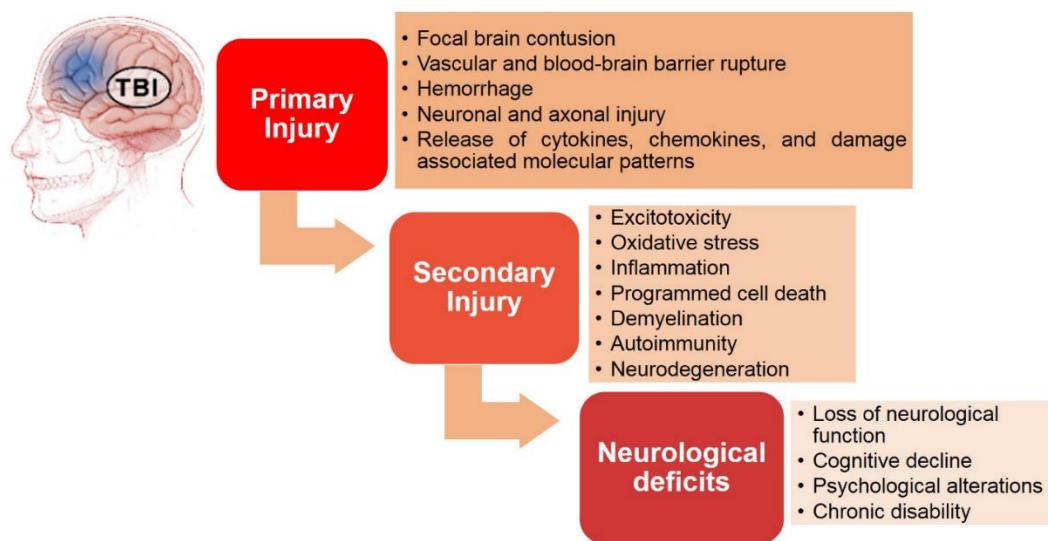
Lokasi cedera pada COT diklasifikasikan menjadi fokal dan difus. Cedera fokal melibatkan kerusakan yang terbatas pada area tertentu di otak, seperti kontusio atau hematoma. Kontusio biasanya terjadi pada daerah frontal atau temporal akibat benturan langsung pada tengkorak, sementara hematoma intrakranial, seperti hematoma epidural dan subdural, sering kali memerlukan intervensi bedah segera. Hematoma epidural umumnya melibatkan perdarahan arteri yang cepat, sedangkan hematoma subdural disebabkan oleh perdarahan vena yang berkembang lebih lambat namun tetap berpotensi fatal jika tidak ditangani dengan tepat. Cedera difus, di sisi lain, melibatkan kerusakan yang lebih luas pada jaringan otak tanpa fokus spesifik. Kerusakan aksonal difus adalah salah satu bentuk paling serius dari cedera difus, yang terjadi akibat peregangan atau robekan serabut akson selama trauma, sering kali terkait dengan mekanisme trauma akselerasi-dekelerasi. Penelitian oleh Guest et al. (2022) dan Lepage et al. (2020) menunjukkan bahwa baik lokasi

maupun jenis cedera memengaruhi prognosis secara signifikan. Cedera fokal cenderung lebih mudah dikelola melalui intervensi bedah atau terapi medis, sementara cedera difus sering memerlukan rehabilitasi intensif dan pengelolaan jangka panjang. Memahami lokasi cedera dan pola kerusakan otak menjadi sangat penting dalam perencanaan strategi pengobatan, seperti evaluasi awal melalui pencitraan, pemantauan intensif, dan program rehabilitasi pasca-trauma. Pemahaman yang komprehensif mengenai klasifikasi ini dapat membantu meningkatkan hasil klinis dan kualitas hidup pasien dengan COT.(Guest et al., 2022; Lepage et al., 2020; Ziechmann et al., 2023)

2.1.2 Patofisiologi Cedera Otak Primer dan Sekunder

Cedera otak traumatik (COT) dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama, yaitu cedera primer dan cedera sekunder. Cedera primer adalah dampak langsung dari trauma mekanis yang dialami kepala, yang dapat menyebabkan berbagai bentuk kerusakan pada jaringan otak. Salah satu manifestasi paling serius dari cedera primer adalah perdarahan intrakranial, yang dapat dibedakan menjadi perdarahan epidural, subdural, atau intraparenkim. Perdarahan epidural biasanya melibatkan arteri dan berkembang dengan cepat, sementara perdarahan subdural, yang melibatkan vena, memiliki progresi yang lebih lambat namun tetap berisiko fatal jika tidak segera diatasi. Perdarahan intraparenkim, di sisi lain, terjadi langsung di dalam jaringan otak dan sering kali menyebabkan komplikasi neurologis yang parah. Cedera primer juga mencakup kontusio, yaitu kerusakan pada jaringan otak yang disebabkan oleh benturan langsung, yang sering kali memicu perdarahan lokal dan pembengkakan. Kontusio lebih sering terjadi di

daerah frontal dan temporal, mengingat posisi anatomi tengkorak yang rentan terhadap benturan. Laserasi jaringan otak, yang sering kali terjadi akibat trauma penetrasi seperti luka tembus dari benda tajam atau peluru, juga menjadi bagian dari cedera primer. Laserasi ini dapat menimbulkan kerusakan serius pada struktur otak, termasuk kehilangan integritas jaringan yang berdampak langsung pada fungsi neurologis (Sudadi, 2023).(Andrian, 2023; Sudadi, 2023)



Gambar 2. 1 Proses cedera otak traumatik (COT) meliputi cedera primer berupa kerusakan mekanis, cedera sekunder dengan proses molekuler, dan defisit neurologis yang mencakup gangguan fungsi, kognitif, dan disabilitas kronis.

Cedera sekunder merupakan salah satu komplikasi serius yang sering muncul setelah terjadinya cedera primer dan dipengaruhi oleh berbagai faktor sistemik seperti hipotensi, hipoksia, dan hiperkapnia. Hipotensi, yang sering kali terjadi akibat kehilangan darah atau gangguan perfusi, dapat menurunkan aliran darah ke jaringan vital, sehingga memperparah kerusakan jaringan yang sudah ada. Penelitian oleh Wirawan et al. (2022) dan Indrawati et al. (2021) menyebutkan

bahwa hipotensi dapat meningkatkan risiko cedera sekunder, terutama pada pasien dengan cedera kepala. Perfusi otak yang tidak adekuat akibat hipotensi dapat memperburuk kondisi klinis pasien dan berdampak pada hasil yang lebih buruk.(Indrawati et al., 2021; Marlyn Taneo, 2023; Wirawan et al., 2022)

Hipoksia, atau kekurangan oksigen dalam jaringan, juga memainkan peran penting dalam memperberat cedera sekunder. Hipoksia dapat disebabkan oleh gangguan pernapasan atau sirkulasi yang menghambat pasokan oksigen ke otak. Dalam kasus cedera otak, hipoksia dapat mempercepat kerusakan neuron dan meningkatkan risiko kematian sel. Penelitian oleh dan Bal'afif (2022) menunjukkan bahwa hipoksia yang tidak ditangani dapat memperluas kerusakan otak dan memperburuk prognosis pasien. Selain itu, penelitian oleh Nabila (2024) mengungkapkan bahwa hipoksia yang berkepanjangan dapat menyebabkan gangguan neurologis yang lebih serius. Salah satu pendekatan untuk mengurangi dampak hipoksia adalah terapi oksigen hiperbarik, yang menurut penelitian oleh Sinambela & Ginting (2021), terbukti efektif meningkatkan oksigenasi jaringan dan mempercepat proses penyembuhan pada pasien dengan cedera otak.(Bal'afif, 2022; Indrawati et al., 2021; Wirawan et al., 2022)

Mikroglia dan gliosis memiliki peran penting dalam respons inflamasi yang terjadi setelah cedera pada sistem saraf pusat. Mikroglia, sebagai sel imun utama di otak, bertugas mendeteksi dan merespons cedera dengan memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) dan *Interleukin-1 beta* (IL-1 β). Penelitian oleh Hartono et al. (2017) dan Theddy (2022) menyatakan bahwa respons ini bertujuan untuk melindungi jaringan otak dari kerusakan lebih lanjut. Namun, respons mikroglia yang berlebihan melalui produksi

sitokin dapat menimbulkan efek negatif, termasuk kerusakan sel glial dan neuron yang semakin parah. Kondisi ini dapat menyebabkan gangguan neurologis jangka panjang, termasuk penurunan fungsi kognitif dan motorik.(Hartono et al., 2017; Purba, 2020; Theddy, 2022)

Gliosis, yaitu proliferasi sel glial sebagai respons terhadap cedera, juga memainkan peran penting dalam proses pemulihan jaringan. Penelitian oleh Purba (2020) menjelaskan bahwa meskipun gliosis membantu membatasi kerusakan, pembentukan jaringan parut akibat gliosis dapat mengganggu fungsi otak. Jaringan parut ini berpotensi menghambat transmisi sinyal antar neuron, yang pada akhirnya dapat memicu gangguan kognitif. Penelitian oleh Harahap & Rianawati (2015) menyebutkan bahwa peningkatan aktivitas mikroglia yang diiringi gliosis dapat menyebabkan gangguan neurologis yang lebih berat, termasuk demensia, yang sering muncul pada pasien dengan cedera otak traumatik. Proses inflamasi yang berkepanjangan juga dapat merusak Blood Brain Barrier (BBB), sehingga memperparah kondisi neurologis pasien. Mikroglia, meskipun berperan dalam proses pemulihan jaringan, dapat menimbulkan efek negatif jika respons inflamasi tidak terkontrol. Penelitian oleh Theddy (2022) menunjukkan bahwa neuroinflamasi kronis akibat aktivitas mikroglia yang berlebihan berkontribusi pada gangguan neurodegeneratif yang semakin memburuk.(Harahap & Rianawati, 2015; Purba, 2020; Theddy, 2022)

Penelitian oleh Nasution et al. (2020) menunjukkan bahwa cedera otak difus akibat trauma tumpul dapat memicu peningkatan biomarker inflamasi dan stres oksidatif seperti *aquaporin-4 (AQP4)*, *myeloperoxidase (MPO)*, *F2-isoprostane*, dan *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dalam rentang waktu 24 jam hingga

7 hari pasca-trauma. Secara histologis, ditemukan proliferasi pembuluh darah dan gliosis progresif, dengan adanya ekstrasvasi eritrosit yang menjadi indikasi cedera sekunder yang aktif. Peningkatan AQP4 menandakan keterlibatan edema serebral, sedangkan kenaikan VEGF menunjukkan peningkatan permeabilitas vaskular yang berkontribusi terhadap disfungsi sawar darah otak. Model ini memperkuat pemahaman tentang keterkaitan antara cedera biomekanik awal dengan perubahan molekuler yang mendasari kerusakan jaringan saraf sekunder.(Nasution et al., 2020).

2.1.3 Respon Inflamasi dan Peran Biomarker TNF- α

Respon inflamasi merupakan salah satu mekanisme penting yang terjadi pada cedera otak traumatik (COT). Proses ini dimulai segera setelah cedera dan melibatkan aktivasi berbagai jalur molekuler serta seluler yang berfungsi untuk memitigasi kerusakan jaringan dan memperbaiki sel-sel yang rusak. Salah satu karakteristik utama dari fase akut cedera adalah pelepasan sitokin proinflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), *Interleukin-1* beta (IL-1 β), dan *Interleukin-6* (IL-6). Sitokin-sitokin ini dilepaskan oleh mikroglia yang diaktifkan sebagai respons terhadap trauma primer.(A. Kumar et al., 2018; Lee et al., 2018; Loane & Kumar, 2016)

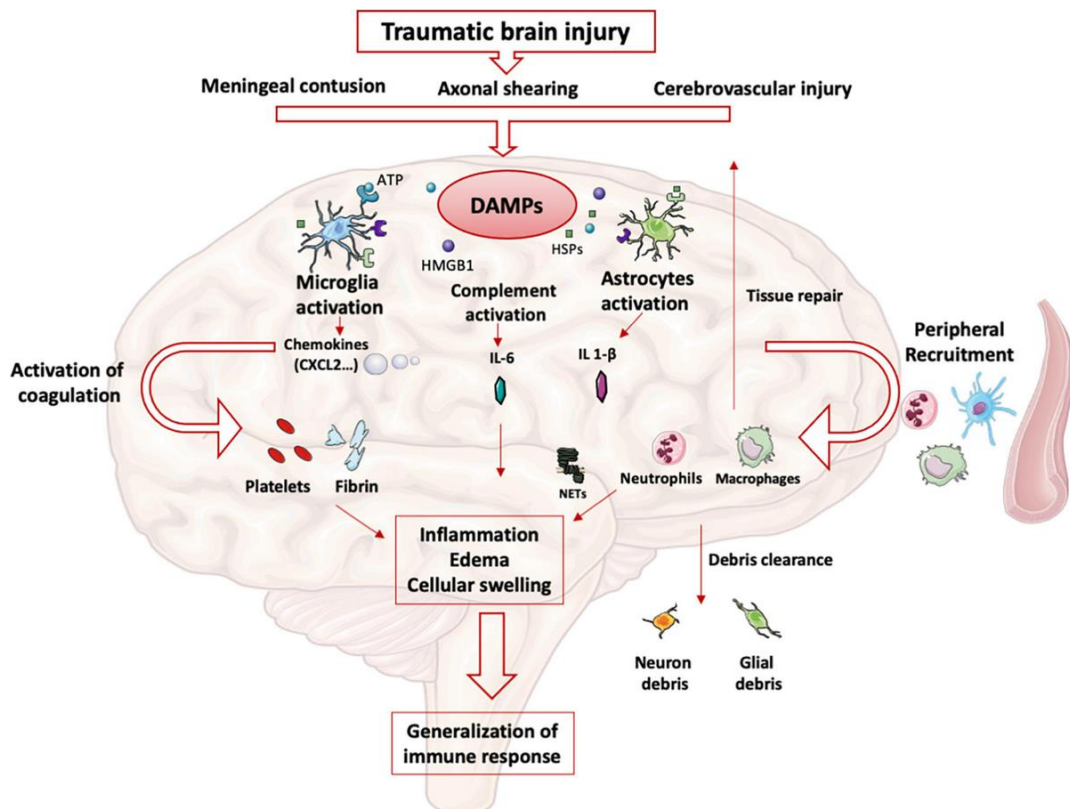
Sebagai mekanisme kompensasi terhadap peradangan berlebihan, tubuh juga meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi, salah satunya Interleukin-10 (IL-10). IL-10 diproduksi oleh mikroglia, astrosit, dan sel T regulator, berfungsi menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. IL-10 bekerja melalui aktivasi jalur janus kinase 1 (JAK1) dan signal transducer and activator of

transcription 3 (STAT3), yang kemudian menghambat aktivasi jalur NF- κ B, menekan produksi mediator inflamasi sekunder, serta meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen.(Garcia et al., 2017; Tsitsipanis et al., 2023)

Mikroglia, sebagai komponen utama sistem imun di sistem saraf pusat, memiliki peran penting dalam respon inflamasi setelah COT. Penelitian oleh Donat et al. (2017) mengungkapkan bahwa TNF- α dilepaskan dalam jumlah besar dalam beberapa menit hingga jam setelah trauma untuk mengatur respon imun lokal pada jaringan otak. Selain itu, IL-1 β dan IL-6 juga berperan dalam meningkatkan respons inflamasi dengan menginduksi ekspresi protein fase akut dan memfasilitasi perekrutan sel-sel imun ke lokasi cedera. Namun, pelepasan sitokin secara berlebihan dapat memperburuk kerusakan jaringan melalui mekanisme inflamasi yang tidak terkendali, sehingga meningkatkan risiko edema serebral, disfungsi sawar darah otak, dan kematian neuron.(Donat et al., 2017; A. Kumar et al., 2018; Özen et al., 2020) IL-10 juga berperan menjaga integritas sawar darah otak dengan menekan ekspresi molekul adhesi endotel seperti ICAM-1 dan VCAM-1, serta mengurangi produksi matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) yang berkontribusi pada degradasi sawar darah otak. Maka dari itu, IL-10 membantu menghambat infiltrasi leukosit perifer ke jaringan otak dan menekan progresi edema serebral.(Garcia et al., 2017; Tsitsipanis et al., 2023)

Aktivasi mikroglia sering kali menyebabkan transformasi mereka ke fenotip pro-inflamasi (M1), yang menghasilkan lebih banyak sitokin dan mediator inflamasi, termasuk IL-1 β dan TNF- α , yang dapat menyebabkan kerusakan neuron. Penelitian oleh Özen et al. (2020) dan Raghupathi et al. (2022) menunjukkan bahwa penghambatan IL-1 β dapat mengurangi aktivasi mikroglia serta mengurangi

kerusakan neuron di area yang terdampak. Selain memproduksi mediator inflamasi, mikroglia juga memiliki fungsi fagositik, di mana mereka membersihkan debris seluler untuk memfasilitasi pemulihan jaringan pasca-cedera. Meski demikian, aktivasi mikroglia yang berlangsung terlalu lama dapat berkontribusi pada kerusakan sekunder dan meningkatkan risiko perkembangan penyakit neurodegeneratif.(Alam et al., 2020; Morganti et al., 2019; Padilla-Zambrano et al., 2020; Raghupathi et al., 2022)



Gambar 2. 2 Jalur inflamasi pada cedera otak traumatik (COT), melibatkan aktivasi mikroglia, astrosit, DAMPs, koagulasi, peradangan, edema, dan respons imun.

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) merupakan mediator utama yang memiliki dampak kompleks pada hasil klinis pasien dengan cedera otak traumatik (COT). TNF- α sering ditemukan dalam kadar tinggi pada pasien dengan COT berat,

berfungsi sebagai indikator kerusakan jaringan dan memperparah patologi cedera otak. Sitokin ini bekerja melalui interaksi dengan dua reseptor spesifik, TNFR1 dan TNFR2, yang memediasi efeknya terhadap apoptosis neuron, disfungsi sawar darah otak (BBB), dan respons inflamasi. Aktivasi TNFR1 oleh TNF- α memicu jalur apoptosis melalui aktivasi caspase, sebagaimana dijelaskan oleh Rochfort et al. (2015), yang menyebabkan kematian neuron. Apoptosis ini mengakibatkan hilangnya sel fungsional yang penting dan gangguan komunikasi sinaptik yang memengaruhi fungsi kognitif serta motorik. (Caldito, 2023; Rochfort et al., 2015; Tuttolomondo et al., 2014)

TNF- α juga berkontribusi pada kerusakan BBB dengan meningkatkan permeabilitas endotel melalui degradasi protein tight junction, seperti occludin dan claudin. Kerusakan BBB ini memungkinkan molekul inflamasi dan sel imun dari sirkulasi perifer masuk ke jaringan otak, yang memperburuk inflamasi dan kerusakan jaringan lebih lanjut. TNF- α meningkatkan ekspresi matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), enzim yang berkontribusi pada degradasi komponen struktural BBB. Penelitian oleh Alsaffar (2016) menunjukkan bahwa TNF- α berinteraksi dengan jalur NF- κ B, yang lebih lanjut memperburuk disfungsi BBB dan meningkatkan permeabilitasnya. (Alsaffar, 2016; Brandt et al., 2022; Megra et al., 2018)

TNF- α juga memainkan peran penting dalam pengaturan respons imun, termasuk meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel yang mendukung infiltrasi sel imun ke jaringan otak. Hal ini mempertegas peran TNF- α sebagai penghubung antara inflamasi sistemik dan lokal, yang berkontribusi pada patogenesis gangguan neurologis seperti stroke dan COT. Proses ini diperburuk

oleh pelepasan pola molekul terkait kerusakan *Damage -associated molecular pattern* (DAMPs) seperti *High-mobility group box 1* (HMGB1) dan *Heat shock proteins* (HSPs) yang mengaktivasi mikroglia dan astrosit, memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β . Aktivasi sistem komplemen juga mendukung pelepasan IL-6 dan rekrutmen neutrofil serta makrofag ke area cedera. Aktivasi mikroglia dan kemokin seperti CXCL2 semakin memperburuk inflamasi melalui interaksi dengan platelet dan fibrin, yang mendukung pembentukan koagulasi lokal, edema serebral, dan pembengkakan seluler, yang semuanya berkontribusi terhadap kerusakan jaringan lebih lanjut. Jalur-jalur inflamasi ini, termasuk aktivitas TNF- α , memperburuk kerusakan neuron dan glial, memperlambat pemulihan, dan menunjukkan peran sentral sitokin ini dalam memperparah hasil klinis pasien dengan cedera otak.(Ding et al., 2019; Olivera et al., 2016; Yu et al., 2015)

Pada fase inflamasi akut yang terjadi akibat cedera otak traumatik (COT), faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) memiliki peran sentral dalam memulai dan memperkuat respons inflamasi yang merugikan. TNF- α memicu produksi mediator inflamasi sekunder, termasuk spesies oksigen reaktif (ROS) dan oksida nitrat (NO), yang bertanggung jawab atas kerusakan jaringan yang lebih luas setelah cedera awal. Mikroglia, sebagai sel imun utama di sistem saraf pusat, berperan dalam mendeteksi sinyal bahaya molekuler yang dilepaskan dari jaringan otak yang rusak. Aktivasi mikroglia menyebabkan peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , interleukin-1 beta (IL-1 β), dan interleukin-6 (IL-6), yang memperkuat siklus inflamasi melalui mekanisme autoregulasi. TNF- α tidak hanya memacu produksi lebih lanjut dari sitokin ini tetapi juga memperburuk kerusakan

jaringan dengan memicu jalur inflamasi yang lebih kompleks.(Bodnar et al., 2021; Bourgeois-Tardif et al., 2021)

Penelitian oleh Butkova (2024), Mazzeo et al. (2016), dan Barea-Mendoza (2024) menunjukkan bahwa peningkatan kadar TNF- α serta mediator inflamasi lainnya berkorelasi dengan prognosis klinis yang lebih buruk pada pasien dengan cedera otak. Proses inflamasi ini memicu kerusakan sekunder yang melibatkan edema serebral, disfungsi neuron, dan kematian sel secara luas, yang semakin memperburuk kondisi pasien. TNF- α , bersama dengan mediator inflamasi lainnya, memicu aktivasi jalur inflamasi yang melibatkan aktivasi sel imun, produksi ROS, dan pelepasan molekul proinflamasi lainnya. ROS memiliki dampak signifikan dalam memperburuk kerusakan oksidatif pada neuron dan sel glial, yang meningkatkan kerusakan jaringan akibat cedera primer.(Han et al., 2022; Paterniti et al., 2020; Suzuki et al., 2022; Venegoni et al., 2017)

Penelitian oleh Hasan (2024) dan Venegoni et al. (2017) mengungkapkan bahwa pengelolaan stres oksidatif melalui pendekatan terapeutik berbasis antioksidan terbukti mampu mengurangi dampak kerusakan sekunder akibat COT, dengan menekan produksi ROS serta melindungi jaringan otak dari kerusakan lebih lanjut. Mikroglia memainkan peran yang sangat penting dalam proses inflamasi ini, tidak hanya sebagai respons awal terhadap cedera tetapi juga sebagai pengatur utama jalur inflamasi yang dapat memperburuk kerusakan jaringan. Aktivasi mikroglia yang berlebihan, meskipun bertujuan untuk melindungi jaringan yang rusak, sering kali menghasilkan efek sebaliknya, yaitu memperparah kerusakan melalui pelepasan sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi lainnya.(G. M. Hasan, 2024; Martinez & Peplow, 2017; Venegoni et al., 2017)

2.1.3.1 Aktivasi Jalur NF- κ B pada Cedera Otak Traumatik

Cedera otak traumatik memicu aktivasi cepat jalur pensinyalan NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) sebagai respons terhadap stres jaringan dan pelepasan mediator inflamasi. Jalur ini diaktifkan melalui pengenalan molekul endogen yang dilepaskan oleh sel yang mengalami kerusakan, seperti *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), yang berinteraksi dengan *toll-like receptors* (TLRs) pada mikroglia dan astrosit. (Jayakumar et al., 2014; Mundkar et al., 2022)

Transduksi sinyal melalui TLR akan mengaktifkan kompleks IKK (*I κ B kinase*), yang memfosforilasi protein penghambat I κ B- α . Setelah I κ B- α terdegradasi, subunit p65/p50 dari NF- κ B akan berpindah ke inti sel dan mengikat elemen DNA target, menginduksi transkripsi berbagai gen proinflamasi. Gen yang dikendalikan oleh NF- κ B mencakup *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *interleukin-1 beta* (IL-1 β), dan *interleukin-6* (IL-6), serta gen yang mengatur kemotaksis dan adhesi seluler seperti MCP-1 dan ICAM-1. Aktivasi transkripsi ini memperkuat infiltrasi leukosit, memperluas kerusakan jaringan, dan mempercepat disfungsi sawar darah otak. (Jayakumar et al., 2014; Mundkar et al., 2022)

Peningkatan ekspresi NF- κ B terdeteksi secara dominan pada mikroglia reaktif dan sel astrositik di area peri-lesi. Aktivasi ini bersifat progresif dan dapat menetap pada fase subakut, menghasilkan amplifikasi respon inflamasi yang tidak terkontrol. Jalur ini juga berperan dalam induksi *reactive oxygen species* (ROS) dan memperkuat aktivitas enzim prooksidan, yang memperburuk cedera sekunder melalui mekanisme redoks-sensitif. (Jayakumar et al., 2014; Mundkar et al., 2022)

Inhibisi terhadap aktivitas NF- κ B terbukti menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi, mengurangi volume infark, dan memperbaiki fungsi neurologis pada model eksperimental cedera otak. Intervensi farmakologis yang menargetkan NF- κ B juga menunjukkan potensi dalam membatasi propagasi inflamasi kronik dan mencegah terjadinya gliosis maladaptif. Oleh karena itu, NF- κ B menempati posisi sentral dalam regulasi respon inflamasi yang terjadi pada fase awal cedera otak traumatik. (Jayakumar et al., 2014; Mundkar et al., 2022)

2.1.4 Stres Oksidatif pada Cedera Otak Traumatik

Cedera otak traumatik (COT) adalah kondisi kompleks yang berpotensi fatal, yang memicu berbagai mekanisme patologis, termasuk stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan kapasitas sistem antioksidan untuk menetralsirnya. Ketidakseimbangan ini menyebabkan kerusakan biomolekul esensial, seperti lipid, protein, dan DNA, yang berkontribusi pada kerusakan seluler dan jaringan yang lebih luas. Dalam COT, stres oksidatif memiliki peran signifikan dalam patogenesis cedera otak. Penelitian oleh Ahmad et al. (2022) dan Wu et al. (2022) mengungkapkan bahwa peningkatan ROS dapat memicu disfungsi mitokondria, yang selanjutnya mengaktifkan jalur apoptosis dan inflamasi. Liu et al. (2020) juga menjelaskan bahwa protein Sestrin2 memberikan perlindungan terhadap kerusakan neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif melalui peningkatan aktivasi jalur Nrf2, yang merupakan regulator utama pertahanan antioksidan di dalam sel. Curcumin telah dilaporkan oleh Chen et al. (2023) mampu mengurangi edema serebral serta memperbaiki integritas sawar darah otak melalui mekanisme yang menekan

apoptosis neuron dan melindungi mitokondria dari kerusakan akibat COT.(Ahmad et al., 2022; B. Chen et al., 2023; Cui et al., 2020; Liu et al., 2020)

Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) merupakan mekanisme utama yang memengaruhi perkembangan cedera otak traumatik (COT). ROS dihasilkan oleh berbagai sumber, termasuk mitokondria, enzim NADPH oksidase, dan mikroglia yang teraktivasi akibat trauma. Mitokondria, sebagai pusat produksi energi dalam sel, memainkan peran penting dalam homeostasis seluler, tetapi ketika terjadi gangguan fungsi mitokondria akibat trauma, produksi ROS meningkat secara signifikan. ROS, seperti superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2), merupakan produk sampingan dari respirasi seluler normal yang dapat menjadi toksik ketika dihasilkan dalam jumlah berlebih. Penelitian oleh Chuang et al. (2017) mengungkapkan bahwa kerusakan mitokondria memperburuk akumulasi ROS, yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi neuron melalui kerusakan struktural dan fungsional. Selain mitokondria, aktivasi enzim NADPH oksidase juga menjadi salah satu penyumbang utama dalam pembentukan ROS. Enzim ini diaktifkan oleh mikroglia selama respons inflamasi terhadap cedera. Mikroglia, sebagai sel imun utama di otak, berfungsi untuk mendeteksi dan merespons sinyal bahaya dari jaringan yang rusak. Aktivasi mikroglia memicu pelepasan ROS dalam jumlah besar, yang berkontribusi pada kerusakan jaringan otak lebih lanjut.(Chuang et al., 2017; Koszalinski & Lindley, 2020; Tsai et al., 2018)

Penelitian oleh Cásedas (2024) menunjukkan bahwa aktivasi NADPH oksidase oleh mikroglia dapat memperburuk inflamasi melalui mekanisme oksidatif yang merusak struktur seluler, termasuk membran sel dan organel internal. ROS memiliki sifat sangat reaktif yang memungkinkannya merusak berbagai komponen

seluler, termasuk lipid, protein, dan DNA. Efek langsung dari ROS terhadap neuron mencakup disfungsi sinaptik yang mengganggu komunikasi antarneuron, kerusakan mitokondria yang mengganggu produksi energi, dan akhirnya memicu kematian sel melalui jalur apoptosis atau nekrosis. ROS juga memengaruhi jalur sinyal molekuler, termasuk aktivasi faktor transkripsi NF- κ B, yang merupakan regulator utama respons inflamasi. Aktivasi NF- κ B meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang memperburuk inflamasi lokal dan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas. Kerusakan yang diinduksi oleh ROS tidak hanya menyebabkan gangguan struktural pada neuron tetapi juga memicu amplifikasi respons inflamasi yang membentuk siklus kerusakan sekunder.(Cásedas, 2024; Ji et al., 2014; Park et al., 2021)

Kerusakan membran sel dan peroksidasi lipid merupakan dua proses patologis yang saling berkaitan dan berdampak signifikan terhadap fungsi serta kesehatan seluler. Membran sel, yang berperan sebagai penghalang pelindung dan pengatur aktivitas sel, terdiri dari fosfolipid dengan asam lemak tidak jenuh ganda yang sangat rentan terhadap serangan Reactive Oxygen Species (ROS). ROS, sebagai produk sampingan dari berbagai proses metabolik, dapat merusak lipid membran sel melalui peroksidasi lipid, yaitu proses oksidasi lipid yang menghasilkan radikal bebas. Proses ini tidak hanya menyebabkan kerusakan struktural pada membran sel, tetapi juga mengganggu fungsinya dalam menjaga homeostasis seluler, seperti pengaturan transport ion dan sinyal seluler. Peroksidasi lipid menghasilkan produk toksik seperti malondialdehyde (MDA) dan 4-hydroxynonenal (4-HNE), yang bersifat merusak bagi sel. MDA, sebagai salah satu produk utama peroksidasi lipid, sering digunakan sebagai biomarker untuk mengukur tingkat stres oksidatif dan

kerusakan sel. Molekul MDA memiliki kemampuan untuk berdifusi melintasi membran sel, memungkinkan kerusakannya meluas ke biomolekul lain, termasuk protein dan DNA. Kerusakan ini memicu aktivasi jalur apoptosis, yaitu kematian sel yang terprogram, yang mengurangi jumlah sel fungsional di jaringan yang terkena. Produk lain, seperti 4-HNE, memiliki efek serupa yang juga dapat menginduksi stres oksidatif berkelanjutan dan memperburuk kondisi jaringan. Kerusakan membran sel yang disebabkan oleh peroksidasi lipid juga mengganggu integritas struktural membran, yang berakibat pada hilangnya kemampuan sel untuk mengontrol aliran ion. Salah satu ion yang paling dipengaruhi adalah ion kalsium, yang memainkan peran penting dalam berbagai fungsi seluler, termasuk sinyal transduksi, kontraksi otot, dan regulasi enzim. Ketika ion kalsium masuk secara tidak terkendali ke dalam sel akibat kerusakan membran, terjadi peningkatan kadar kalsium intraseluler yang dapat merusak mitokondria. (Han et al., 2022; G. M. Hasan, 2024)

Mitokondria yang terganggu tidak hanya kehilangan kapasitasnya untuk menghasilkan energi, tetapi juga mulai menghasilkan lebih banyak ROS, menciptakan siklus kerusakan oksidatif yang memperburuk kondisi jaringan. Kerusakan membran sel tidak hanya berdampak pada fungsi sel secara individu, tetapi juga pada komunikasi antar sel dalam jaringan, terutama di sistem saraf. Komunikasi antar neuron, yang sangat bergantung pada transmisi sinyal melalui membran sel, terganggu akibat kerusakan struktur membran. Hal ini dapat mengakibatkan disfungsi sinaptik yang berdampak pada kemampuan kognitif, seperti ingatan dan pemrosesan informasi, serta fungsi motorik yang melibatkan koordinasi gerakan. (L. Chen et al., 2020; Zeineddin et al., 2020; W. Zhang et al.,

2021) Penelitian oleh Nasution et al. (2020) menunjukkan bahwa model cedera otak traumatik yang dimodifikasi dari Marmarou pada tikus dapat menghasilkan peningkatan biomarker stres oksidatif berupa F2-isoprostane yang signifikan dari hari ke-1 hingga hari ke-7 pascatrauma. F2-isoprostane merupakan penanda peroksidasi lipid *in vivo* yang mencerminkan tingkat kerusakan oksidatif yang terjadi akibat cedera. Selain itu, peningkatan biomarker lain seperti aquaporin-4 (AQP4) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) juga mengindikasikan keterlibatan edema serebral dan disfungsi sawar darah otak dalam mekanisme cedera sekunder.(Nasution et al., 2020)

2.1.4.1 Peran Jalur Nrf2–HO-1 dalam Perlindungan Oksidatif

Jalur pensinyalan Nrf2–HO-1 (*nuclear factor erythroid 2–related factor 2–heme oxygenase-1*) merupakan mekanisme adaptif utama yang berfungsi mempertahankan keseimbangan redoks seluler setelah terjadinya cedera otak traumatik. Aktivasi jalur ini diawali oleh peningkatan stres oksidatif akibat akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak protein, lipid, dan asam nukleat neuron.(Amara et al., 2021; Fradejas-Villar et al., 2021)

Nrf2 berada dalam sitoplasma dalam keadaan terikat oleh Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) yang menargetkannya untuk degradasi proteasomal pada kondisi normal. Peningkatan ROS mengganggu ikatan Nrf2–Keap1 melalui modifikasi residu sistein Keap1, memungkinkan Nrf2 untuk berpindah ke inti sel dan berikatan dengan elemen ARE (*antioxidant response element*) pada promotor gen target. Aktivasi transkripsi gen-gen protektif seperti HO-1 (*heme oxygenase-1*), SOD (*superoxide dismutase*), dan NQO1 (*NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1*)

mengarahkan sel terhadap jalur antioksidan endogen.(Amara et al., 2021; Fradejas-Villar et al., 2021)

HO-1 berperan memecah heme menjadi biliverdin, karbon monoksida, dan ion besi bebas. Produk metabolisme ini memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitoprotektif yang terbukti menekan perburukan lesi neuron pasca trauma. Induksi HO-1 pada jaringan otak menunjukkan efek protektif melalui penurunan peroksidasi lipid dan peningkatan ketahanan neuron terhadap cedera oksidatif.(Amara et al., 2021; Fradejas-Villar et al., 2021)

Ekspresi Nrf2 dan HO-1 terbukti meningkat secara signifikan pada jaringan otak yang mengalami cedera mekanik, khususnya pada neuron dan astrosit. Aktivasi jalur ini berkorelasi positif dengan pemulihan neurologis, pengurangan gliosis reaktif, dan pembatasan kerusakan jaringan. Beberapa senyawa bioaktif, seperti isothiocyanate dan polifenol, telah dikaji sebagai aktivator Nrf2 yang menunjukkan efek terapeutik pada model hewan.(Amara et al., 2021; Fradejas-Villar et al., 2021)

Modulasi terhadap jalur Nrf2–HO-1 dianggap sebagai strategi terapi potensial yang mendasari kemampuan sistem saraf untuk mengatasi stres oksidatif pascatrauma. Mekanisme ini memperkuat ketahanan sel terhadap kerusakan sekunder, mengurangi beban oksidatif, dan mendukung pemulihan struktur serta fungsi neuron.(Amara et al., 2021; Fradejas-Villar et al., 2021)

2.1.5 Gambaran Pemeriksaan Cedera Otak

Evaluasi neuropatologis cedera otak traumatik memiliki peran penting untuk menilai derajat kerusakan jaringan otak setelah trauma. Cedera otak berkembang melalui rangkaian proses patologis yang melibatkan kerusakan

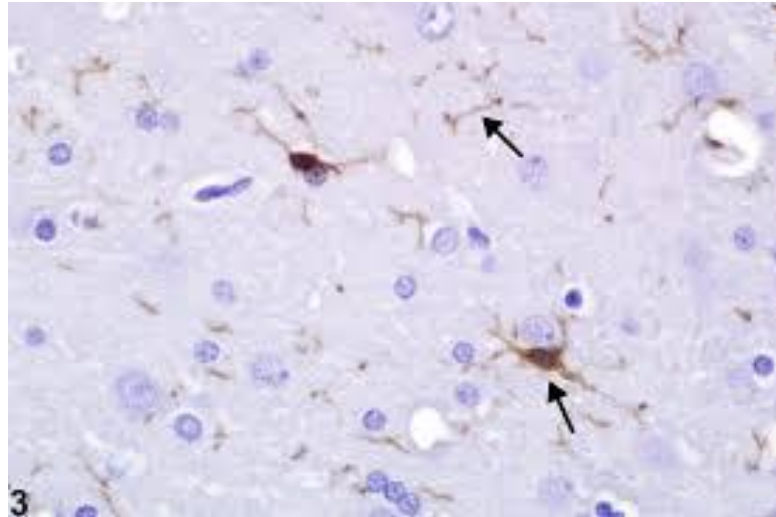
struktural neuron serta gangguan fungsi jaringan akibat mekanisme cedera primer dan sekunder. Analisis neuropatologi memberikan gambaran langsung mengenai perubahan jaringan yang mendasari manifestasi klinis serta membantu menentukan tingkat keparahan cedera secara objektif. Pendekatan tersebut juga digunakan untuk memahami proses patofisiologi cedera otak dan mengevaluasi respons jaringan terhadap trauma (Xiong et al., 2013; Saatman et al., 2008).

Pemeriksaan histopatologi menilai perubahan morfologi seluler yang muncul pada jaringan otak pascatrauma. Perubahan tersebut mencakup neuronal shrinkage, piknosis nukleus, hilangnya nukleolus, serta kehilangan substansi Nissl yang menunjukkan gangguan struktur dan metabolisme neuron. Sitoplasma neuron sering tampak lebih eosinofilik sebagai tanda degenerasi seluler akut, sedangkan jaringan di sekitarnya dapat memperlihatkan edema sitotoksik maupun vasogenik. Respons jaringan juga melibatkan infiltrasi sel inflamasi yang berperan dalam proses neuroinflamasi setelah cedera (Simovic et al., 2023; Saatman et al., 2008).

Derajat kerusakan jaringan kemudian dinilai melalui sistem grading histopatologis berdasarkan luas area yang menunjukkan perubahan patologis. Grade 0 menunjukkan jaringan otak tanpa perubahan morfologis. Grade 1 menggambarkan perubahan pada kurang dari 25% area jaringan. Grade 2 menunjukkan keterlibatan 25–50% area jaringan, sedangkan Grade 3 mencerminkan kerusakan yang melibatkan 50–75% area jaringan. Grade 4 menandakan kerusakan luas ketika lebih dari 75% jaringan memperlihatkan perubahan patologis. Pendekatan semi-kuantitatif tersebut memungkinkan penilaian tingkat keparahan cedera otak secara lebih terstandarisasi dalam penelitian eksperimental (Saatman et al., 2008; Simovic et al., 2023).

2.1.5.1 Gliosis dan Aktivasi Sel Glial

Gliosis adalah respons yang terdokumentasi dengan baik dari sistem saraf pusat (SSP) terhadap berbagai bentuk cedera, termasuk trauma, iskemia, dan penyakit neurodegeneratif. Proses ini ditandai oleh aktivasi dan proliferasi sel glial, terutama astrosit dan mikroglia, yang memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis dan merespons cedera di otak. Aktivasi sel glial tersebut menyebabkan perubahan morfologi dan fungsi yang signifikan, yang diperlukan untuk proses perbaikan setelah cedera pada SSP. Astrosit, sel glial yang paling banyak terdapat di SSP, mengalami transformasi yang dikenal sebagai gliosis reaktif ketika terjadi cedera. Transformasi ini ditandai oleh peningkatan ekspresi glial fibrillary acidic protein (GFAP), yang menjadi penanda utama aktivasi astrosit. Astrosit reaktif berkontribusi pada pembentukan jaringan parut glial, yang memiliki fungsi protektif tetapi juga dapat menghambat regenerasi neuron. Jaringan parut ini berfungsi sebagai penghalang fisik untuk mencegah penyebaran kerusakan, tetapi dapat menghambat pertumbuhan kembali akson dan pemulihan fungsional. (Donat et al., 2017; Larson & Suchy, 2018; Perez et al., 2021)



Gambar 2. 3 Gambaran mikroskopis aktivasi astrosit pada jaringan otak menunjukkan peningkatan Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

Astrosit juga melepaskan berbagai faktor neurotropik dan sitokin yang memodulasi inflamasi serta mendukung kelangsungan hidup neuron. Mikroglia, yang merupakan sel imun residen di SSP, juga memiliki peran penting dalam gliosis. Saat diaktifkan, mikroglia mengalami perubahan morfologi dan proliferasi, yang berkontribusi pada respons inflamasi di otak yang mengalami cedera. Mikroglia terlibat dalam pembersihan sisa-sisa seluler dan pelepasan sitokin proinflamasi, yang dapat memperburuk kerusakan neuron jika tidak terkontrol dengan baik. Interaksi antara mikroglia dan astrosit yang teraktivasi sangat penting dalam membentuk respons keseluruhan terhadap cedera pada SSP, mempengaruhi proses neuroinflamasi dan mekanisme perbaikan jaringan. (Afridi et al., 2020; Chu et al., 2021; Salcman et al., 2021) Penelitian oleh Nasution et al. (2020) pada model tikus dengan cedera otak traumatis difus menunjukkan adanya progresivitas gliosis yang signifikan selama periode tujuh hari pasca-trauma. Secara histopatologis, jaringan otak tikus memperlihatkan proliferasi sel glial dengan inti membesar (glial reaktif), peningkatan vaskularisasi, serta ekstrasvasi eritrosit yang menunjukkan

aktivasi sel glial secara berkelanjutan sebagai respons terhadap cedera. Temuan ini memperkuat bukti bahwa gliosis tidak hanya merupakan penanda cedera, tetapi juga bagian integral dari respons inflamasi dan reparatif di SSP yang dipicu oleh trauma mekanis.(Nasution et al., 2020)

2.1.5.2 Ekspresi Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) memiliki hubungan erat dengan cedera otak traumatis (COT) karena berperan sebagai biomarker kunci yang mencerminkan kerusakan sel glial dan proses neuroinflamasi yang terjadi setelah trauma. Pada COT, astrosit yang merupakan sel glial dominan di sistem saraf pusat, mengalami aktivasi sebagai respons terhadap cedera. Proses ini ditandai dengan peningkatan ekspresi GFAP, yang menjadi indikator penting dalam menentukan derajat kerusakan jaringan otak dan aktivasi glial.(Donat et al., 2017; Han et al., 2022; Zeineddin et al., 2020)

Penelitian oleh Zheng (2024) dan Morito et al. (2023) menegaskan bahwa GFAP berfungsi menjaga integritas struktural astrosit sekaligus berkontribusi pada stabilitas jaringan selama fase pemulihan. COT memicu peningkatan produksi GFAP karena trauma mekanis menyebabkan aktivasi astrosit dan mikroglia, yang berperan dalam respons imun lokal. Peningkatan ekspresi GFAP tidak hanya mencerminkan kerusakan awal yang terjadi pada jaringan otak tetapi juga merupakan respons terhadap proses inflamasi yang sedang berlangsung.(Morito et al., 2023; Saberi, 2024; Zheng, 2024)

Penelitian oleh Jeon (2024) dan Li et al. (2019) menunjukkan bahwa kadar GFAP yang tinggi berkorelasi dengan tingkat keparahan neuroinflamasi dan

kerusakan neuron. Hal ini menunjukkan bahwa GFAP dapat digunakan untuk memprediksi hasil klinis pada pasien dengan COT, termasuk potensi gangguan neurologis jangka panjang seperti gangguan kognitif dan motorik. Astrosit yang teraktivasi melepaskan sitokin dan kemokin proinflamasi yang memperburuk kerusakan jaringan melalui mekanisme inflamasi sekunder. GFAP berperan penting dalam mengidentifikasi aktivasi astrosit ini. Penelitian oleh Peretti (2024) menunjukkan bahwa peningkatan GFAP di plasma pasien dapat digunakan sebagai indikator perkembangan kerusakan otak. Ini menjadi relevan untuk memantau perjalanan klinis pasien dengan COT, terutama pada fase awal cedera, di mana proses neuroinflamasi memainkan peran penting dalam memperburuk kondisi pasien.(Jeon, 2024; Li et al., 2019; Peretti, 2023, 2024) Model hewan yang digunakan oleh Nasution et al. (2020) mendemonstrasikan dinamika cedera otak traumatik difus melalui analisis histopatologi otak tikus pascatrauma. Salah satu temuan penting dari penelitian ini adalah peningkatan gliosis reaktif, yang secara tidak langsung mengindikasikan peningkatan ekspresi GFAP pada jaringan otak yang mengalami cedera. Meskipun GFAP tidak diukur secara kuantitatif dalam penelitian tersebut, gambaran histologis berupa proliferasi astrosit dan sel glial dengan inti membesar, disertai perubahan vaskular dan perdarahan, menunjukkan aktivasi astrositik yang konsisten dengan peningkatan GFAP.(Nasution et al., 2020)

2.1.6 Manifestasi Klinis Cedera Otak Traumatik

Cedera otak traumatik (COT) merupakan salah satu kondisi neurologis kompleks yang menunjukkan berbagai manifestasi klinis tergantung pada tingkat keparahan cedera. Tingkat keparahan COT biasanya dikategorikan menjadi tiga

kelompok: ringan, sedang, dan berat. Setiap kategori memiliki karakteristik klinis yang berbeda, yang mencerminkan derajat kerusakan otak dan konsekuensi fungsional yang dihasilkan. Pada cedera otak ringan, gejala yang sering dilaporkan meliputi pusing, kebingungan, dan sakit kepala. Gejala-gejala ini biasanya bersifat sementara dan dapat pulih dalam waktu singkat setelah cedera terjadi. Meskipun umumnya dianggap tidak serius, cedera otak ringan tetap memerlukan perhatian medis, terutama jika gejala berlangsung lebih lama dari yang diharapkan atau memburuk. Dalam beberapa kasus, gejala ini dapat berkembang menjadi gangguan pasca-gegar otak, yang melibatkan sakit kepala kronis, gangguan tidur, dan gangguan kognitif ringan. (Larson-Dupuis et al., 2020; Mauliza, 2022; Sudhakar, 2023)

Cedera otak sedang sering kali melibatkan gejala yang lebih signifikan dibandingkan cedera ringan. Gejala yang umum mencakup kehilangan kesadaran selama lebih dari lima menit, gangguan berbicara, dan masalah keseimbangan. Pasien dengan cedera otak sedang mungkin juga menunjukkan tanda-tanda neurologis yang lebih serius, seperti penurunan respons motorik atau perubahan status mental yang menetap. Gejala-gejala ini sering kali membutuhkan penanganan medis intensif dan pemantauan ketat untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. (Dikmen et al., 2017; Fnu et al., 2018; Sudhakar, 2023)

Kejang merupakan manifestasi neurologis yang sering terjadi pada pasien dengan COT, baik pada kasus ringan maupun berat. Kejang dapat dipicu oleh kerusakan jaringan otak akibat trauma, yang menyebabkan aktivitas listrik abnormal di otak (Ismet, 2017). Kejang pasca-trauma dapat muncul segera setelah cedera atau beberapa waktu kemudian, tergantung pada lokasi dan tingkat

keparahan trauma. Identifikasi dini gejala kejang sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut, seperti edema serebral atau kerusakan jaringan yang lebih luas. (Ahmed et al., 2017; Hay et al., 2015; Mac Donald et al., 2011)

Gejala awal lain yang sering muncul, seperti pusing dan kebingungan, merupakan tanda-tanda penting yang memerlukan perhatian medis segera. Gejala ini mencerminkan gangguan fungsi otak akibat trauma dan dapat menjadi indikator awal adanya kerusakan yang lebih serius (Setyawan et al., 2021). Penanganan yang tepat pada tahap ini dapat membantu mencegah perkembangan gejala yang lebih berat. (Larson-Dupuis et al., 2020; Setyawan et al., 2021; Singh, 2024)

COT tidak hanya menimbulkan gejala akut tetapi juga memiliki dampak jangka panjang yang signifikan. Salah satu dampak yang paling sering dilaporkan adalah gangguan memori. Pasien sering mengalami kesulitan dalam mengingat informasi baru atau mengakses memori jangka panjang. Kerusakan pada hipokampus, yang merupakan pusat utama memori di otak, merupakan penyebab utama gangguan ini (Muharzami, 2021). Penelitian oleh Muharzami (2022) mengungkapkan bahwa sekitar 40% pasien dengan riwayat COT mengalami gangguan memori jangka panjang, yang secara signifikan memengaruhi kualitas hidup mereka. Kondisi ini dapat membatasi kemampuan pasien untuk kembali bekerja atau menjalani kehidupan sehari-hari secara mandiri, yang berdampak pada aspek sosial dan ekonomi. (Martinez & Peplow, 2017; Muharzami & Alfian Muharzami, 2022; Woodcock & Morganti-Kossmann, 2013)

Perubahan perilaku juga menjadi salah satu dampak jangka panjang yang umum pada pasien pasca-COT. Peningkatan agresivitas, depresi, atau gangguan emosi lainnya sering dilaporkan. Perubahan ini umumnya terkait dengan kerusakan pada

lobus frontal, yang bertanggung jawab atas pengaturan emosi, perilaku sosial, dan pengambilan keputusan (Pramana & Imran, 2019). Penurunan fungsi lobus frontal dapat mengganggu kemampuan pasien untuk mengontrol impuls, yang berkontribusi pada perilaku agresif atau emosional yang tidak stabil. Selain itu, disfungsi neurotransmitter seperti dopamin dan serotonin akibat trauma juga dapat memperburuk gangguan suasana hati dan perilaku.(R. Pramana & Imran, 2019; Tawhid, 2023; Venegoni et al., 2017)

2.2 *Moringa oleifera* sebagai Agen Farmakologis

2.2.1 Kandungan Bioaktif dan Potensi Farmakologis

Moringa oleifera, yang sering disebut sebagai "pohon ajaib," dikenal luas karena kandungan nutrisinya yang kaya serta senyawa bioaktif yang memberikan efek farmakologis yang signifikan. Tanaman ini mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, tannin, saponin, dan isothiocyanates, yang terbukti memiliki peran penting dalam meningkatkan kesehatan dan pencegahan penyakit. Senyawa-senyawa ini tidak hanya meningkatkan nilai nutrisi dari *Moringa oleifera*, tetapi juga memberikan potensi manfaat terapeutik yang menjadikannya sumber yang berharga untuk pengobatan tradisional maupun modern. Keberadaan senyawa tersebut memperkuat peran *Moringa oleifera* dalam mendukung kesehatan masyarakat global, terutama pada populasi yang membutuhkan intervensi nutrisi.(Padma et al., 2022; Wang et al., 2016; Winarno Putri et al., 2022)

Penelitian oleh Padma et al. (2022) mengungkapkan bahwa *Moringa oleifera* mengandung vitamin-vitamin penting, terutama vitamin A dan C, serta mineral esensial seperti kalsium dan zat besi. Vitamin dan mineral ini sangat penting untuk

mendukung berbagai fungsi fisiologis tubuh, termasuk meningkatkan respons imun, menjaga kesehatan tulang, serta mendukung proses metabolisme. Kandungan vitamin A dalam Moringa berperan dalam menjaga kesehatan mata dan sistem imun, sedangkan vitamin C dikenal memiliki efek antioksidan yang membantu menangkal stres oksidatif. Mineral seperti kalsium berperan penting dalam pembentukan tulang, sedangkan zat besi membantu pembentukan hemoglobin, yang esensial untuk mencegah anemia. Dengan kandungan nutrisi yang lengkap, *Moringa oleifera* dianggap sebagai solusi alami yang potensial untuk mengatasi defisiensi mikronutrien pada populasi berisiko tinggi, terutama di wilayah dengan akses terbatas ke makanan bernutrisi. (Clark et al., 2018; Mundkar et al., 2022; Padma et al., 2022)

2.2.2 Peran Antioksidan dalam Melawan Stres Oksidatif

Moringa oleifera yang dikenal karena kandungan antioksidannya yang tinggi, yang berasal dari senyawa fitokimia seperti flavonoid dan polifenol. Kandungan antioksidan ini berperan penting dalam melawan stres oksidatif, yang merupakan salah satu mekanisme utama dalam perkembangan berbagai penyakit degeneratif. Stres oksidatif terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan kemampuan tubuh untuk menetralkannya melalui mekanisme antioksidan. Ketidakseimbangan ini menyebabkan akumulasi ROS, yang pada akhirnya dapat merusak biomolekul penting seperti lipid, protein, dan DNA. Kerusakan ini berkontribusi pada disfungsi seluler dan jaringan, yang menjadi landasan bagi patogenesis berbagai penyakit kronis. (Cahyaningrum et al., 2023; Nwidi et al., 2018; Samreen, 2024)

Kandungan antioksidan dalam *Moringa oleifera* memainkan peran krusial dalam menetralisasi ROS, sehingga mampu mencegah kerusakan oksidatif yang lebih luas. Flavonoid dan polifenol yang ditemukan dalam daun, batang, dan biji *Moringa* merupakan komponen utama yang memberikan kemampuan ini. Flavonoid bertindak sebagai pemulung radikal bebas, sedangkan polifenol diketahui mampu menghambat proses oksidasi lipid, yang merupakan awal dari banyak gangguan degeneratif, seperti aterosklerosis. Proses ini penting karena kerusakan oksidatif pada lipid membran dapat menyebabkan peroksidasi lipid, yang menghasilkan produk sampingan toksik seperti malondialdehyde (MDA). Produk-produk ini tidak hanya merusak struktur sel, tetapi juga memicu mekanisme inflamasi yang memperburuk kondisi penyakit. (Cahyaningrum et al., 2023; Peñalver et al., 2022; Reji & Priya, 2023)

Secara molekuler, ekstrak *Moringa oleifera* meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx) yang menetralisir ROS. Aktivasi jalur transkripsi Nrf2/HO-1 memperkuat mekanisme pertahanan sel terhadap stres oksidatif. Penekanan terhadap jalur PKC ζ /Nox4 juga berkontribusi dalam mengurangi produksi ROS, melindungi struktur sel dari kerusakan oksidatif. (Amara et al., 2021; Mundkar et al., 2022)

Sifat antioksidan *Moringa oleifera* tidak hanya efektif dalam mengurangi stres oksidatif, tetapi juga membantu menekan peradangan, yang merupakan faktor mendasar dalam banyak penyakit kronis. Peradangan kronis sering dipicu oleh akumulasi ROS yang tidak terkendali, yang menyebabkan aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B. Aktivasi jalur ini meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi,

seperti TNF- α dan IL-6, yang memperburuk kerusakan jaringan. Antioksidan dalam *Moringa oleifera* dapat menghambat aktivasi jalur ini, sehingga mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi dan membantu memulihkan homeostasis jaringan. Hal ini membuat *Moringa oleifera* menjadi agen pelindung potensial yang dapat mencegah atau memperlambat perkembangan kondisi inflamasi kronis.(Cahyaningrum et al., 2023; Gupta, 2023; Samreen, 2024)

Manfaat *Moringa oleifera* juga meluas ke sistem kardiovaskular. Kandungan antioksidannya membantu menurunkan kadar kolesterol LDL yang teroksidasi, yang merupakan penyebab utama pembentukan plak aterosklerotik. Plak ini dapat mempersempit pembuluh darah, menyebabkan hipertensi, dan meningkatkan risiko serangan jantung atau stroke. Polifenol dalam *Moringa* diketahui mampu menghambat oksidasi kolesterol LDL, sehingga memperlambat pembentukan plak dan meningkatkan elastisitas pembuluh darah. Hal ini juga berkontribusi pada pengurangan tekanan darah dan peningkatan fungsi endotel, yang sangat penting untuk kesehatan kardiovaskular secara keseluruhan.(Nurmalasari et al., 2021; Nwidu et al., 2018; Sukmawaty, 2024)v

Efek antioksidan *Moringa oleifera* juga relevan dalam pengelolaan beberapa jenis kanker. Stres oksidatif telah diidentifikasi sebagai salah satu pemicu utama mutasi DNA yang dapat menyebabkan transformasi sel menjadi kanker. Senyawa antioksidan dalam *Moringa oleifera* mampu melindungi DNA dari kerusakan oksidatif, sehingga mencegah inisiasi kanker. Selain itu, senyawa seperti isothiocyanates dalam *Moringa* diketahui memiliki sifat antikanker langsung, yang bekerja dengan menghambat proliferasi sel kanker dan mendorong apoptosis sel-sel yang bermutasi.(Milla et al., 2021; Samreen, 2024; Xu et al., 2019)

2.2.3 Aktivitas Anti-Inflamasi dalam Penyakit Kronis

Aktivitas anti-inflamasi *Moringa oleifera* juga telah didokumentasikan dalam berbagai penelitian. Mushtaq et al. (2021) mencatat bahwa senyawa bioaktif dalam *Moringa* mampu menghambat jalur molekuler yang terlibat dalam peradangan, termasuk ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Aktivitas ini berkontribusi pada potensi *Moringa oleifera* sebagai terapi alami untuk pencegahan dan pengelolaan berbagai penyakit inflamasi. Selain itu, senyawa dalam *Moringa*, seperti quercetin dan kaempferol, memiliki efek modulasi pada enzim inflamasi seperti COX-2, yang berperan dalam pengurangan gejala inflamasi akut dan kronis (Aditama et al., 2021). (B.O, 2022; Clark et al., 2018; Mubeen et al., 2020)

Moringa oleifera bekerja dengan menghambat aktivasi jalur NF- κ B, yang berperan dalam transkripsi gen proinflamasi. Ekstraknya mengurangi ekspresi enzim COX-2 dan iNOS, serta menurunkan pelepasan mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β di jaringan otak yang mengalami stres oksidatif atau trauma. Penekanan jalur NF- κ B ini membantu menghambat siklus inflamasi kronis yang berujung pada kerusakan jaringan lebih lanjut. (Mundkar et al., 2022; Winarno Putri et al., 2022)

Efek farmakologis dari *Moringa oleifera* tidak hanya terbatas pada sifat antioksidan dan anti-inflamasinya. Tanaman ini juga telah menunjukkan potensi sebagai makanan fungsional yang dapat meningkatkan hasil kesehatan dalam berbagai populasi. Penelitian oleh Apriantini et al. (2022) menyoroti bahwa bioaktif *Moringa oleifera*, seperti asam fenolat dan flavonoid, dapat memberikan manfaat kesehatan yang lebih luas, termasuk pengaturan metabolisme glukosa dan lipid,

yang mendukung penggunaannya dalam pencegahan dan pengelolaan diabetes serta dislipidemia.(Apriantini et al., 2022; Mundkar et al., 2022; Nurmalasari et al., 2021)

Moringa oleifera telah menarik perhatian yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir berkat sifat antioksidannya yang kuat, yang telah dibuktikan melalui berbagai metode analitik seperti uji DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) dan ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)). Penelitian oleh Apriantini et al. (2024) dan Kiswandono & Maslahat (2017) menunjukkan bahwa ekstrak *Moringa oleifera* memiliki kemampuan yang luar biasa dalam menangkal radikal bebas, mengindikasikan potensinya sebagai antioksidan alami yang efektif. Kehadiran senyawa fenolik, flavonoid, dan komponen bioaktif lainnya dalam daun *Moringa* berperan penting dalam aktivitas antioksidan ini, karena senyawa-senyawa tersebut diketahui dapat menetralisasi radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif (Nugrahani & Ayuwardani, 2023; Nwidu et al., 2018).(Kiswandono & Maslahat, 2017; Nugrahani & Ayuwardani, 2023; Nwidu et al., 2018)

Kemampuan *Moringa oleifera* untuk melawan stres oksidatif sangat penting, karena stres oksidatif berperan dalam patogenesis berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes, dan gangguan neurodegeneratif. Penelitian oleh Chhikara et al. Samreen (2024) menjelaskan bahwa senyawa fenolik dalam *Moringa* tidak hanya bertindak sebagai antioksidan tetapi juga memberikan manfaat kesehatan yang signifikan melalui konsumsinya. Senyawa ini membantu menurunkan kadar spesies oksigen reaktif (ROS) di dalam tubuh, sehingga mengurangi risiko kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan.(Padma et al., 2022; Samreen, 2024; Xu et al., 2019)

Moringa oleifera juga diakui karena efek anti-inflamasi yang dimilikinya. Penelitian oleh Bakre et al. et al. (2022) dan Mubeen et al. (2020) menemukan bahwa ekstrak daun *Moringa* mampu menghambat ekspresi protein pro-inflamasi seperti COX-2 (cyclooxygenase-2) dan iNOS (inducible nitric oxide synthase) pada sel mikroglia yang teraktivasi. Inhibisi ini sangat relevan mengingat mikroglia yang teraktivasi memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson. Temuan ini menunjukkan bahwa *Moringa* memiliki potensi sebagai agen terapeutik yang berharga dalam mengelola kondisi inflamasi, termasuk arthritis dan gangguan neurodegeneratif.(Bakre et al., 2015; Ghimire et al., 2021; Mubeen et al., 2020)

Mekanisme efek anti-inflamasi *Moringa oleifera* berkaitan erat dengan profil fitokimia yang kaya. Penelitian oleh Penalver (2022) telah mengidentifikasi senyawa bioaktif seperti flavonoid, tannin, dan saponin, yang berkontribusi pada sifat anti-inflamasinya. Flavonoid, misalnya, diketahui dapat memodulasi jalur inflamasi dengan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi dan enzim yang berkontribusi pada peradangan. Efektifitas terhadap pengurangan peradangan menempatkan *Moringa* sebagai kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan terapi anti-inflamasi berbasis alami.(Cahyaningrum et al., 2023; Peñalver et al., 2022; Tambe, 2024)

Aktivitas anti-inflamasi *Moringa oleifera* juga mencakup kemampuan untuk menurunkan ekspresi mediator inflamasi yang berlebihan, yang menjadi ciri khas berbagai kondisi kronis. Penelitian oleh Bakre et al. (2022) menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam *Moringa* dapat mengurangi peradangan dengan menghambat jalur molekuler yang mendorong ekspresi COX-2 dan iNOS. Jalur ini

sering teraktivasi selama respons inflamasi yang tidak terkontrol, yang berkontribusi pada kerusakan jaringan lebih lanjut. Kemampuan Moringa untuk menghambat jalur ini menunjukkan potensi terapeutiknya dalam mengatasi peradangan sistemik maupun lokal. Flavonoid yang terdapat dalam *Moringa oleifera* berperan sebagai agen anti-inflamasi dengan menargetkan berbagai jalur inflamasi. Penelitian oleh Cahyaningrum et al. (2023) menunjukkan bahwa flavonoid mampu mengurangi produksi sitokin seperti TNF- α dan IL-6, yang merupakan pendorong utama proses inflamasi. Mekanisme ini mendukung penggunaan Moringa sebagai agen terapeutik potensial untuk kondisi inflamasi kronis, seperti rheumatoid arthritis dan aterosklerosis. (Bakre et al., 2015; Cahyaningrum et al., 2023; Miming, 2024)

Tabel 2. 1 Penelitian-penelitian sebelumnya tentang hubungan efek *Moringa oleifera* dengan jaringan otak

No	Metode Penelitian	Cara Kerja (Kelompok)	Sampel	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Sumber
1	Eksperimental in vivo, model protein deficiency maternal	6 kelompok: NG, NG+EEMO; PD, PD+EEMO 400, PD+EEMO 800, recovery group	36 tikus Sprague Dawley	Moringa (EEMO)	Fungsi kognitif; histologi hippocampus; BMI, Hb, albumin, hormon metabolik	Kambuno et al., 2025
2	Eksperimental in vivo, model traumatic brain injury (fluid percussion injury)	3 kelompok: Sham; TBI + saline; TBI + etanercept	96 tikus Sprague Dawley	Etanercept	TNF- α ; aktivasi mikroglia/astrocyte; fungsi neurologis; volume iskemia	Chio et al., 2013
3	Eksperimental in vivo, model traumatic brain injury (controlled cortical impact)	Kelompok: TBI + agonist nAChR α 7; TBI + inhibitor; kontrol (sham/vehicle)	Tikus Sprague Dawley & mencit C57BL/6	Agonis/antagonis nAChR α 7	Permeabilitas BBB; TNF- α , IL-1 β ; inflamasi sistemik	Dash et al., 2016
4	Eksperimental in vivo, model traumatic brain injury (controlled cortical impact)	3 kelompok: NACA; NAC; vehicle ($\pm$ sham)	Tikus Sprague Dawley jantan	N-acetylcysteineamide (NACA)	Fungsi kognitif; kerusakan korteks; stres oksidatif; bioenergetik mitokondria	Pandya et al., 2014
5	Eksperimental in vivo, model hepatotoksitas (acetaminophen-induced)	5 kelompok: kontrol; APAP; Moringa+APAP; silymarin+APAP; kombinasi	60 tikus albino betina	Ekstrak Moringa peregrina	Enzim hati; stres oksidatif (MDA, SOD, CAT, GSH); DNA fragmentasi	Abdel Azim et al., 2017

2.2.4 Efek Neuroprotektif pada Cedera Otak Traumatik

Keberadaan senyawa bioaktif dalam *Moringa*, yang terbukti memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan yang kuat. Sifat-sifat tersebut sangat penting dalam mengurangi kerusakan neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan, dua mekanisme utama dalam patofisiologi COT. Penelitian oleh Ghimire et al. (2021) menunjukkan bahwa *Moringa oleifera* secara signifikan dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), yang berkontribusi pada peningkatan kelangsungan hidup neuron dalam

berbagai model eksperimental.(Bakre et al., 2015; Ghimire et al., 2021; Mundkar et al., 2022)

Penelitian oleh Raju & Kei (2022) memberikan bukti kuat mengenai efek neuroprotektif dari *Moringa oleifera*. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa ekstrak Moringa tidak hanya mampu menurunkan kadar TNF- α tetapi juga mendukung kelangsungan hidup sel neuron *in vitro*, yang menunjukkan mekanisme perlindungan terhadap proses neuroinflamasi. Hal ini sangat relevan dalam COT, di mana peradangan berperan penting dalam mekanisme cedera sekunder. Penelitian oleh Mundkar et al. (2022) menyoroti potensi *Moringa oleifera* sebagai agen pelindung terhadap neuroinflamasi, yang menjadi faktor kunci dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson. Kemampuan Moringa untuk memodulasi respons inflamasi menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk intervensi terapeutik yang ditujukan untuk neuroproteksi.(Chengama Raju & Kei, 2022; Davies et al., 2022; Mundkar et al., 2022)

Selain efek anti-inflamasi, *Moringa oleifera* dikenal kaya akan antioksidan, yang sangat penting untuk melawan stres oksidatif—faktor utama penyebab kerusakan neuron setelah COT. Kemampuan antioksidan Moringa. Gao et al. (2022) menyoroti efek neuroprotektif polifenol yang berasal dari daun Moringa, yang mampu menurunkan penanda stres oksidatif dan meningkatkan kesehatan neuron. Hal ini sangat penting mengingat stres oksidatif merupakan faktor yang telah terbukti berkontribusi pada perkembangan penyakit neurodegeneratif dan dampak jangka panjang dari cedera otak.(Gao et al., 2022; Kou et al., 2018; Wang et al., 2016) Penelitian oleh Nasution et al. (2020) memperkuat relevansi biologis dari model hewan untuk mengevaluasi potensi terapi neuroprotektif, seperti

Moringa oleifera. Dalam model Marmarou yang dimodifikasi pada tikus, ditemukan adanya peningkatan signifikan biomarker inflamasi dan oksidatif, yaitu *aquaporin-4* (AQP4), *F2-isoprostane*, *myeloperoxidase* (MPO), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam kurun waktu tujuh hari pasca-cedera. Parameter-parameter tersebut merupakan target utama dalam aksi antioksidan dan antiinflamasi *Moringa*.(Nasution et al., 2020)

2.2.5 Regulasi Jalur Pensinyalan Molekuler

Potensi neuroprotektif *Moringa oleifera* didasarkan pada kemampuannya untuk memengaruhi jalur pensinyalan molekuler yang penting dalam menjaga kelangsungan hidup neuron dan mendukung pemulihan setelah cedera otak traumatik (COT). Jalur pensinyalan NF- κ B/Nrf2/HO-1 telah diidentifikasi sebagai salah satu mekanisme utama yang dimodulasi oleh senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera*. NF- κ B merupakan faktor transkripsi yang terlibat dalam regulasi respons inflamasi, sementara Nrf2 adalah regulator utama dalam sistem pertahanan antioksidan seluler. Aktivasi Nrf2 dapat menekan aktivitas NF- κ B, sehingga mengurangi inflamasi dan meningkatkan kapasitas antioksidan sel. Efek ini sangat penting pada COT, di mana stres oksidatif dan inflamasi memainkan peran besar dalam memperburuk kerusakan neuron. Aktivasi Nrf2 oleh senyawa *Moringa* juga meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti heme oxygenase-1 (HO-1), yang memberikan perlindungan tambahan terhadap kerusakan akibat spesies oksigen reaktif (ROS). Kemampuan *Moringa oleifera* untuk memodulasi jalur pensinyalan ini memberikan manfaat terapeutik yang menjanjikan. Modulasi jalur Nrf2/HO-1 tidak hanya membantu

neuron bertahan hidup tetapi juga mendukung regenerasi jaringan saraf. Penelitian oleh Mundkar et al. (2022) menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* dapat mengurangi apoptosis neuron dan meningkatkan stabilitas membran sel melalui aktivasi Nrf2. Aktivasi ini menghasilkan peningkatan ekspresi enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD) dan glutathione peroxidase (GPx), yang bersama-sama melindungi neuron dari kerusakan oksidatif. Penghambatan jalur NF- κ B oleh senyawa dalam *Moringa* juga mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang sering kali memperburuk peradangan jaringan otak pada fase sekunder COT.(Bakre et al., 2015; Ghimire et al., 2021; Mundkar et al., 2022)

Efek neuroprotektif *Moringa oleifera*, yang melibatkan regulasi stres oksidatif, pengendalian inflamasi, dan dukungan regenerasi saraf, menunjukkan potensi besar untuk aplikasi klinis. Jalur pensinyalan yang dimodulasi oleh *Moringa* juga relevan dalam pengelolaan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, Parkinson, dan stroke, di mana inflamasi kronis dan kerusakan oksidatif memainkan peran besar. Dengan memperkuat mekanisme pertahanan antioksidan melalui aktivasi Nrf2 dan menekan respons inflamasi melalui penghambatan NF- κ B, *Moringa oleifera* menawarkan pendekatan alami yang dapat diterapkan dalam pengobatan modern. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memahami lebih dalam potensi klinis *Moringa*, tetapi bukti yang ada menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki manfaat signifikan dalam mendukung pemulihan jaringan saraf dan mengurangi dampak negatif dari gangguan neurologis seperti COT.(Gao et al., 2022; Ghimire et al., 2021; Mundkar et al., 2022)

2.2.6. Eksplorasi Kandungan Bioaktif dan Uji Toksisitas *Moringa oleifera*

Moringa oleifera telah lama dikenal sebagai tanaman yang kaya akan senyawa bioaktif yang berpotensi untuk pengembangan agen terapeutik, khususnya pada cedera otak traumatik (COT).(Reda et al., 2023; Worku & Tolossa, 2024)

Berbagai bagian dari *Moringa oleifera*, termasuk daun, biji, kulit batang, dan akar, mengandung senyawa bioaktif penting. Flavonoid utama seperti quercetin, kaempferol, rutin, dan rhamnetin, bersama dengan senyawa fenolik seperti asam klorogenat dan asam sinamat, telah diidentifikasi sebagai komponen dominan yang berperan dalam aktivitas antioksidan dan antiinflamasi.(Reda et al., 2023; Worku & Tolossa, 2024)

Biji *Moringa oleifera* diketahui mengandung peptida bioaktif berukuran rendah (<7,5 kDa) yang memiliki aktivitas antimikroba dan potensi protektif terhadap jaringan saraf melalui mekanisme modulasi inflamasi.(Chandrashekar et al., 2020, 2021) Kandungan vitamin, seperti vitamin A dan C, serta mineral seperti kalsium dan zat besi, juga memperkaya profil nutrisi dan berkontribusi terhadap fungsi imun dan metabolik.(Mundkar et al., 2022; Padma et al., 2022)

Evaluasi toksisitas *Moringa oleifera* menunjukkan profil keamanan yang baik pada berbagai model hewan. Reda et al. (2023) melaporkan bahwa suplementasi diet ikan *Oreochromis niloticus* dengan 1% ekstrak etanolik daun *Moringa* selama 28 hari tidak menyebabkan perubahan negatif pada biomarker fungsi hati, ginjal, maupun parameter imunologis. Penelitian oleh Worku dan Tolossa (2024) juga menegaskan bahwa *Moringa oleifera* aman dikonsumsi dalam jangka panjang, tanpa efek toksik pada organ vital.(Reda et al., 2023; Worku & Tolossa, 2024)

Berbagai penelitian preklinik telah mengevaluasi efek *Moringa oleifera* terhadap sistem saraf pusat, khususnya dalam konteks perlindungan terhadap cedera otak dan gangguan kognitif. Berbagai bentuk ekstrak daun dan biji *Moringa oleifera*, yang kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, isothiocyanate, dan senyawa fenolik, telah menunjukkan potensi neuroprotektif melalui mekanisme peningkatan aktivitas antioksidan, modulasi jalur inflamasi, serta perbaikan fungsi neurotransmiter. (Amara et al., 2021; Arozal et al., 2024; Hindawy et al., 2024; Kambuno et al., 2025; Worku & Tolossa, 2024)

Tabel 2. 2 Efek *Moringa oleifera* terhadap fungsi otak

No	Sediaan Moringa	Kandungan Bioaktif Dominan	Mekanisme Neuroproteksi	Efek terhadap Otak
1	Ekstrak Daun (etanol)	Flavonoid (quercetin, kaempferol), fenolik (asam klorogenat)	Meningkatkan SOD, menurunkan IL-6, TNF- α , caspase-3	Memperbaiki memori spasial dan struktur korteks
2	Ekstrak Daun (air)	Flavonoid tinggi	Menurunkan ekspresi p16 dan p21; memperbaiki kognisi	Menghambat penuaan otak, meningkatkan memori
3	Ekstrak Daun (etanol)	Flavonoid, fenolik	Memperbaiki ketebalan hipokampus, memperbaiki kognisi	Meningkatkan fungsi memori dan motorik
4	Ekstrak Daun (air)	Isothiocyanate, flavonoid	Menurunkan ROS, meningkatkan Nrf2, HO-1, mencegah apoptosis	Melindungi neuron dari stres oksidatif dan kerusakan ER
5	Ekstrak Daun dan Biji	Flavonoid, isothiocyanate, fenolik	Antioksidan, antiinflamasi, meningkatkan neurotransmiter (epinefrin, serotonin)	Perlindungan terhadap neurodegenerasi

2.2.7 Implikasi Klinis dan Potensi Terapi

Moringa oleifera berperan penting dalam menurunkan risiko kerusakan jaringan otak melalui mekanisme pengaturan molekuler yang melibatkan aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi. Aktivitas sinergis ini mampu menekan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan, yang diketahui sebagai faktor utama dalam kerusakan neuron. ROS dapat merusak struktur esensial seperti membran sel, protein, dan DNA, sehingga memicu disfungsi neuron yang dapat memperburuk cedera otak. Senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera*, seperti flavonoid, berfungsi sebagai pemulung radikal bebas. Senyawa ini bekerja mencegah akumulasi ROS yang sering kali menjadi penyebab kematian sel neuron. Penelitian oleh Kou et al. (2018) dan Wang et al. (2016) menunjukkan bahwa konsumsi *Moringa oleifera* secara signifikan dapat menurunkan dampak stres oksidatif pada jaringan otak. Temuan ini menegaskan bahwa sifat antioksidan *Moringa oleifera* berperan penting dalam melindungi otak dari kerusakan akibat stres oksidatif, yang merupakan salah

satu faktor utama dalam patofisiologi cedera otak.(Gao et al., 2022; Kou et al., 2018; Wang et al., 2016)

Efek neuroprotektif *Moringa oleifera* juga terkait erat dengan kemampuannya mengurangi mediator inflamasi yang berkontribusi pada peradangan kronis. Salah satu mediator utama dalam proses inflamasi adalah *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), yang diketahui memainkan peran penting dalam mekanisme apoptosis neuron. TNF- α dapat memicu kerusakan jaringan otak melalui aktivasi jalur kematian sel, yang pada akhirnya memperburuk tingkat kerusakan neuron. Senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* terbukti mampu menghambat aktivitas TNF- α , yang berkontribusi pada pengurangan tingkat peradangan dan mencegah kerusakan lebih lanjut pada neuron. Penelitian oleh Ghimire et al. (2021) menegaskan bahwa modulasi sitokin inflamasi oleh *Moringa oleifera* mendukung pemulihan optimal jaringan otak yang mengalami cedera. Temuan ini menunjukkan bahwa penggunaan *Moringa oleifera* sebagai agen anti-inflamasi dapat memberikan perlindungan signifikan terhadap kerusakan jaringan otak akibat peradangan kronis.(Davies et al., 2022; Ghimire et al., 2021; Mundkar et al., 2022)

2.2.8 Potensi Bahan Herbal dalam Cedera Otak Traumatik

Pendekatan terapi berbasis bahan herbal dalam cedera otak traumatik (COT) menjadi bidang yang berkembang pesat, mengingat keterbatasan terapi farmakologis konvensional dalam menekan progresivitas kerusakan jaringan saraf. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa bahan herbal mengandung senyawa bioaktif yang mampu memodulasi stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis, yang

merupakan mekanisme utama dalam patogenesis cedera sekunder pada COT.(Chandrashekar et al., 2020; Noubissi et al., 2022)

Penelitian oleh Yulug et al. (2018) mengungkapkan bahwa ekstrak polifenol kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) dapat menekan ekspresi mediator inflamasi seperti *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *interleukin-6* (IL-6), dan *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen, seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GSH-Px). Hasil ini menunjukkan bahwa kayu manis memiliki potensi dalam melindungi jaringan otak dari kerusakan oksidatif dan inflamasi sekunder.(Woodcock & Morganti-Kossmann, 2013; Yulug et al., 2018)

Tinjauan sistematik oleh Arora et al. (2023) memperluas temuan tersebut dengan mengidentifikasi berbagai tanaman lain yang memiliki efek serupa. *Allium sativum* (bawang putih), berkat kandungan allicin, meningkatkan pertahanan antioksidan dan menekan aktivasi caspase-3, sebuah enzim kunci dalam jalur apoptosis. *Curcuma longa* (kunyit) melalui kandungan kurkumin, bekerja dengan mengaktifkan jalur Keap1/Nrf2/ARE yang memperkuat pertahanan antioksidan dan menghambat jalur inflamasi NF- κ B. *Astragalus membranaceus* yang mengandung Astragaloside IV memperlihatkan efek protektif melalui pengurangan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan penghambatan jalur apoptosis neuron. *Artemisia annua* juga menunjukkan potensi dalam menekan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan mengurangi produksi sitokin inflamasi. Sementara itu, thymol, senyawa utama dalam *Thymus vulgaris*, terbukti meningkatkan perfusi darah otak

dan mengurangi volume infark pasca-trauma.(Arora et al., 2023; Romero-Cabrera et al., 2022)

Moringa oleifera, yang telah banyak diteliti dalam berbagai model penyakit saraf, menunjukkan potensi neuroprotektif yang kuat. Menurut Worku dan Tolossa (2024), senyawa flavonoid dan fenolik dalam *Moringa oleifera*, seperti quercetin, kaempferol, dan rutin, meningkatkan kapasitas antioksidan otak, menekan inflamasi, dan memperbaiki modulasi neurotransmitter. Penelitian oleh Chandrashekar et al. (2020) mengidentifikasi peptida bioaktif dari ekstrak biji *Moringa oleifera* yang memiliki aktivitas antimikroba dan berpotensi mendukung proteksi jaringan dari infeksi sekunder pasca-cedera otak.(Chandrashekar et al., 2020; Worku & Tolossa, 2024)

Penelitian oleh Reda et al. (2023) pada model hewan menunjukkan bahwa suplementasi ekstrak etanolik daun *Moringa oleifera* mampu menurunkan kadar malondialdehida (MDA) di otak, meningkatkan aktivitas GSH dan SOD, serta menurunkan ekspresi faktor inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan interleukin-1 beta (IL-1 β). Temuan ini memperkuat peran Moringa sebagai agen antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator yang efektif dalam mengurangi kerusakan jaringan otak akibat paparan stres oksidatif.(Reda et al., 2023; Romero-Cabrera et al., 2022) Bahan-bahan herbal tersebut berperan dalam jalur patofisiologis utama COT, yaitu stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis neuronal. Pengembangan terapi berbasis bahan alam ini memberikan harapan untuk strategi adjuvan yang lebih efektif dalam memperbaiki outcome klinis pasien dengan cedera otak traumatik.

2.3 Biomarker pada Cedera Otak Traumatik

Biomarker merupakan molekul biologis yang berfungsi sebagai alat untuk mengukur dan mengevaluasi proses fisiologis, kondisi patologis, atau respons terhadap intervensi terapeutik. Pada kasus cedera otak traumatik, biomarker seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Interleukin-10* (IL-10), *Superoxide Dismutase* (SOD), dan *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) memiliki peran signifikan dalam mengungkap mekanisme patofisiologi yang melibatkan inflamasi, stres oksidatif, dan neuroproteksi.(Amalia, 2023; Hariyanto et al., 2018; Suyanto et al., 2018)

Pengukuran kadar biomarker TNF- α , IL-10, SOD, dan GFAP memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam terkait proses patofisiologis pada cedera otak traumatik. Informasi yang diperoleh dari analisis biomarker ini membantu peneliti dan praktisi klinis dalam menilai tingkat keparahan cedera, memprediksi prognosis pasien, serta merancang strategi intervensi terapeutik yang lebih optimal dan berbasis bukti.(Loing et al., 2019; Natsir et al., 2021; Suyanto et al., 2018)

2.3.1 *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)*

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) merupakan sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran mendasar dalam patobiologi cedera otak traumatik (TBI) melalui berbagai mekanisme molekuler. *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)* dihasilkan oleh sel imun, seperti makrofag dan limfosit T, sebagai respons terhadap cedera jaringan dan inflamasi yang diinduksi oleh trauma. Pada kasus TBI, TNF- α berperan sebagai penggerak utama inflamasi dengan mengaktifkan jalur biomolekuler seperti NF- κ B dan MAPK, yang memicu ekspresi gen pro-inflamasi, apoptosis, dan respons imun. Jalur ini menginduksi aktivasi sel glial, termasuk astrosit dan mikroglia, yang berperan ganda: membantu memulihkan homeostasis otak tetapi dapat memicu neuroinflamasi jika aktivasi berlebihan terjadi. Penelitian oleh Hasan et al. (2022) mengindikasikan bahwa kadar TNF- α yang tinggi dalam serum berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera otak dan dapat digunakan sebagai biomarker untuk mengevaluasi prognosis klinis. *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)* juga memengaruhi integritas sawar darah otak (BBB) dengan meningkatkan permeabilitasnya, memungkinkan infiltrasi sitokin dan sel imun ke dalam jaringan otak yang memperburuk kerusakan neuron. (Dewi et al., 2016; D. Hasan et al., 2022; Hendratno et al., 2018)

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) memainkan peran dalam angiogenesis melalui modulasi *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, yang berkontribusi pada pemulihan vaskular setelah cedera. Penelitian oleh Hasan et al. (2022) menunjukkan bahwa TNF- α memengaruhi kadar procalcitonin, yang merupakan indikator inflamasi sistemik, sehingga memperkuat hubungan antara TBI dan respons inflamasi sistemik. Dalam mekanisme apoptosis, TNF- α memediasi

kematian sel melalui jalur *death receptor* dengan mengaktifkan caspase-8, yang berlanjut ke aktivasi caspase-3 sebagai eksekutor apoptosis, menghasilkan kerusakan jaringan otak yang signifikan. Penelitian oleh Dewi et al. (2016) menunjukkan bahwa penghambatan TNF- α melalui terapi inhibitor tidak hanya mengurangi inflamasi, tetapi juga memperbaiki hasil klinis pada model hewan dengan TBI.(Dewi et al., 2016; D. Hasan et al., 2022; Tuttolomondo et al., 2014)

2.3.2 Interleukin-10 (IL-10)

Interleukin-10 (IL-10) merupakan sitokin dengan fungsi antiinflamasi yang signifikan dalam mengatur respon imun. *Interleukin-10* (IL-10) diproduksi oleh sel T, sel B, dan makrofag, dan berperan dalam menekan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, sehingga mencegah kerusakan jaringan akibat inflamasi berlebihan. Kemampuan IL-10 menghambat aktivitas sitokin proinflamasi dengan mengurangi gejala inflamasi dan meningkatkan hasil klinis pada berbagai kondisi inflamasi.(Kodariah et al., 2019; Ma et al., 2015; Prabuningrat & Hunaifi, 2023) Dalam cedera otak traumatik, IL-10 berperan dalam menekan aktivasi sel imun berlebih serta mengurangi sekresi sitokin proinflamasi, yang dapat mengurangi kerusakan jaringan sekunder (Pramana et al., 2021). Penelitian oleh Masfufatun et al. (2018) menemukan bahwa hewan dengan kadar IL-10 lebih tinggi menunjukkan tingkat kerusakan otak yang lebih rendah dibandingkan dengan hewan yang memiliki kadar IL-10 lebih rendah. Selain itu, kadar IL-10 dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi tingkat keparahan cedera dan respons pengobatan, di mana

kadar yang lebih tinggi sering dikaitkan dengan perbaikan klinis dan pemulihan yang lebih cepat.(Masfufatun et al., 2018; H. Pramana et al., 2021; Sutjipto, 2022)

IL-10 mempengaruhi jalur sinyal, termasuk aktivasi STAT3, yang berperan dalam penghambatan produksi sitokin proinflamasi dan peningkatan molekul antiinflamasi. Aktivitas IL-10 juga meningkatkan fungsi sel *T regulator* (Treg), yang bertugas menjaga toleransi imun dan mencegah autoimunitas. Penelitian oleh Pramana (2021) menyebutkan bahwa IL-10 yang dihasilkan oleh sel Treg mampu mengurangi kerusakan jaringan akibat respon imun berlebihan. Dalam cedera otak traumatik, kadar IL-10 dalam serum pasien sering berkorelasi dengan hasil neurologis yang lebih baik, memperkuat posisinya sebagai indikator penting dalam menilai respon imun tubuh terhadap cedera.(Prabuningrat & Hunaifi, 2023; H. Pramana et al., 2021; H. Zhang & Kuchroo, 2019) Namun, IL-10 tidak hanya bersifat antiinflamasi semata, melainkan memiliki sifat pleiotropik dan imunomodulator dualistik, di mana dalam kondisi tertentu IL-10 juga dapat menunjukkan efek imunostimulasi tergantung pada konteks mikro lingkungan dan fase respons imun. Sifat ini menunjukkan bahwa IL-10 berperan dalam menjaga homeostasis imun secara dinamis, serta dapat bertindak sebagai sinyal protektif endogen pada kondisi inflamasi berat untuk membatasi kerusakan jaringan akibat respons imun yang berlebihan (Carlini et al., 2023). Penelitian oleh Piancone et al. (2025) menunjukkan bahwa kadar IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi secara signifikan menurun pada pasien cedera otak traumatik dibandingkan individu sehat, serta lebih rendah pada kondisi klinis yang lebih berat, yang menunjukkan bahwa respons antiinflamasi tidak selalu meningkat secara adekuat, tetapi dapat

mengalami penurunan sebagai manifestasi disregulasi inflamasi pascacedera (Piancone et al., 2025).

2.3.3 *Superoxide Dismutase (SOD)*

Superoxide Dismutase (SOD) adalah enzim antioksidan yang memiliki peran penting dalam menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) melalui katalisis reaksi dismutasi superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen. Proses ini mengurangi potensi kerusakan sel akibat stres oksidatif, sehingga menjaga kesehatan sel dan jaringan. Penelitian oleh Arief dan Widodo (2018) menunjukkan bahwa SOD berkontribusi dalam penyembuhan luka dengan mengurangi kerusakan oksidatif. Penurunan aktivitas SOD, seperti yang terjadi pada cedera otak traumatik, dapat meningkatkan stres oksidatif, menyebabkan kerusakan neuron, dan meningkatkan peroksidasi lipid yang ditandai dengan kadar malondialdehid (MDA) yang tinggi. Intervensi melalui suplementasi antioksidan diketahui dapat meningkatkan kadar SOD, membantu mengurangi stres oksidatif, dan memperbaiki fungsi neurologis. (Arief & Widodo, 2018; Butarbutar et al., 2016; Wresdiyati, 2019)

2.3.4 *Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)*

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) adalah protein yang spesifik untuk sel glial, khususnya astrosit, yang berfungsi sebagai penanda gliosis dan kerusakan astrosit di otak. *Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)* memainkan peranan penting dalam proses perbaikan jaringan otak setelah cedera, dengan kadarnya yang meningkat sebagai respons terhadap kerusakan, seperti pada stroke iskemik, yang

mencerminkan reaksi gliosis. Penelitian oleh Hariyanto et al. (2018) menyebutkan bahwa GFAP dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai kerusakan sel saraf, mendukung diagnosis, dan memprediksi prognosis kondisi neurologis. Setelah cedera otak traumatik, ekspresi GFAP yang meningkat mencerminkan aktivasi astrosit dan inflamasi neurogenik. Selain menjadi penanda kerusakan, GFAP juga mencerminkan proses penyembuhan yang sedang berlangsung di otak, serta berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera, menjadikannya alat prediktif yang potensial untuk hasil klinis pasien. Dalam konteks terapi, penelitian oleh Pramana dan Harahap (2022) melaporkan bahwa ekstrak *Moringa oleifera* dapat menurunkan kadar GFAP pada model hewan cedera otak traumatik, menunjukkan efek neuroprotektif dengan mengurangi inflamasi dan kerusakan saraf, sehingga meningkatkan pemulihan fungsi neurologis. (Azzolini et al., 2022; Hariyanto et al., 2018; Masfufatun et al., 2018)

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) juga berperan dalam memahami patobiologi cedera otak traumatik karena dilepaskan ke dalam sirkulasi selama cedera, yang memungkinkan evaluasi kerusakan otak secara non-invasif. Analisis kadar GFAP dalam serum memberikan informasi tentang status neurologis pasien, mendukung pengambilan keputusan klinis. Selain GFAP, IL-10 berfungsi sebagai biomarker antiinflamasi yang mendukung pemulihan dengan mengurangi inflamasi setelah cedera otak. Penelitian oleh Mudjihartini et al. (2022) melaporkan bahwa peningkatan kadar IL-10 berhubungan dengan perbaikan klinis, yang menunjukkan perannya dalam mendukung penyembuhan neurologis. GFAP dan IL-10 dapat saling melengkapi dalam memberikan gambaran komprehensif kondisi pasien, di mana kadar GFAP yang tinggi menunjukkan

kerusakan dan inflamasi, sedangkan kadar IL-10 yang meningkat merepresentasikan respons antiinflamasi. Pemantauan kedua biomarker ini membuka peluang untuk strategi terapeutik yang lebih efektif, seperti terapi yang menargetkan penurunan ekspresi GFAP guna mengurangi kerusakan otak dan memperbaiki hasil klinis pasien.(Amalia, 2023; Hariyanto et al., 2018; Mudjihartini et al., 2022)

2.3.5. Integrasi Biomarker

Interaksi antara TNF- α , IL-10, SOD, dan GFAP merupakan mekanisme yang saling berhubungan, mencakup proses inflamasi, stres oksidatif, dan aktivasi glial. TNF- α berperan sebagai mediator awal yang menginisiasi respons inflamasi melalui aktivasi jalur proinflamasi serta peningkatan permeabilitas sawar darah otak, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan saraf.(Dewi et al., 2016; Hasan et al., 2022; Hendratno et al., 2018) Aktivasi inflamasi ini diikuti oleh peningkatan produksi spesies oksigen reaktif yang melampaui kapasitas sistem antioksidan, ditandai dengan penurunan aktivitas SOD yang mempercepat kerusakan sel melalui peroksidasi lipid dan disfungsi protein.(Arief & Widodo, 2018; Wresdiyati, 2019) Sebagai respons terhadap inflamasi berlebihan, IL-10 berperan menekan produksi sitokin proinflamasi dan menghambat aktivasi sel imun, meskipun pada kondisi tertentu dapat terjadi ketidakseimbangan respons antiinflamasi yang memengaruhi derajat kerusakan jaringan.(Pramana et al., 2021; Masfufatun et al., 2018; Prabuningrat & Hunaifi, 2023) Proses inflamasi dan stres oksidatif yang persisten selanjutnya menginduksi aktivasi astrosit, yang ditandai dengan peningkatan ekspresi GFAP sebagai indikator gliosis reaktif dan kerusakan

jaringan saraf.(Hariyanto et al., 2018; Azzolini et al., 2022) Hal ini menunjukkan bahwa keempat biomarker tersebut membentuk satu jalur biologis yang saling berkaitan, inflamasi memicu stres oksidatif, diikuti oleh respons antiinflamasi dan aktivasi glial, yang secara kolektif menentukan progresivitas cedera otak traumatik.

2.4 MLC901 sebagai Agen Neurorestoratif dan Kontrol Positif

MLC901 merupakan formulasi berbasis multikomponen tanaman herbal yang dirancang untuk mendukung pemulihan neurologis melalui mekanisme neurorestoratif multifaktor. Kombinasi sembilan ekstrak herbal di dalamnya bekerja secara sinergis untuk merangsang neurogenesis, menghambat apoptosis, meningkatkan ekspresi faktor neurotropik seperti BDNF dan VEGF, serta memperbaiki perfusi melalui angiogenesis.(Naicker et al., 2024; Wahyudi, 2021) Jalur pensinyalan utama yang diaktivasi oleh komponen MLC901 meliputi PI3K/Akt dan MAPK/ERK, yang berperan dalam peningkatan kelangsungan hidup neuron dan regenerasi jaringan pasca cedera otak.(R. Kumar et al., 2020; Ranuh et al., 2021)

2.4.1 Komposisi dan Mekanisme Kerja

MLC901 merupakan formulasi kombinasi dari sembilan ekstrak herbal yang secara sinergis bekerja sebagai agen neurorestoratif melalui mekanisme multijalur. Komposisinya mencakup bahan aktif seperti *Radix astragali*, *Radix salvia miltiorrhizae*, *Radix paeoniae rubra*, *Rhizoma chuanxiong*, *Radix angelicae sinensis*, *Carthamus tinctorius*, *Prunus persica*, *Rhizoma acori tatarinowii*, dan *Borneolum syntheticum*. Kombinasi ini dirancang untuk memperbaiki sirkulasi

serebral, menghambat apoptosis, dan mendukung regenerasi neuron pasca cedera otak atau medula spinalis.(Naicker et al., 2024; Ranuh et al., 2021)

Mekanisme kerja MLC901 melibatkan aktivasi jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK/ERK, yang meningkatkan ekspresi molekul neurotropik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), serta menurunkan ekspresi sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. (R. Kumar et al., 2020; Theadom et al., 2018; Wahyudi, 2021)

2.4.2 Bukti Efikasi pada Cedera Otak dan Neuroproteksi

Efikasi MLC901 terhadap kerusakan sistem saraf pusat telah dibuktikan melalui berbagai penelitian eksperimental dan uji klinis. Naicker et al. (2024) menunjukkan bahwa senyawa ini meningkatkan proliferasi progenitor neural dan diferensiasi neuron baru pada model cedera otak melalui peningkatan ekspresi BDNF dan VEGF. Meta-analisis oleh Ranuh et al. (2021) menunjukkan penurunan volume infark, peningkatan skor neurologis, dan perbaikan mikrosirkulasi serebral setelah pemberian MLC901 pada hewan coba dengan cedera iskemik.(Naicker et al., 2024; Ranuh et al., 2021)

Efek terapeutik juga dibuktikan pada studi manusia. Theadom et al. (2018) melaporkan adanya peningkatan fungsi kognitif, termasuk memori kerja dan kecepatan pemrosesan, pada pasien cedera otak traumatik yang menerima MLC901. Temuan oleh Kumar et al. (2020) menunjukkan bahwa pemberian MLC901 pada pasien perdarahan intraserebral bersifat aman, tidak meningkatkan efek samping sistemik, dan menunjukkan awal perbaikan fungsi neurologis.(R. Kumar et al., 2020; Theadom et al., 2018)

Tiga studi dari Indonesia memberikan validasi tambahan atas manfaat biologis MLC901. Wahyudi (2021) menunjukkan peningkatan kadar VEGF dan perbaikan struktur histologis medula spinalis, disertai penurunan kadar NSE dan perbaikan lokomotor pada model cedera medula. Penelitian oleh Rohadi (2019) melaporkan peningkatan ekspresi mRNA BDNF dan penurunan kadar TNF- α , mengindikasikan aktivasi neuroregenerasi dan penekanan inflamasi. Zainy (2025) melaporkan temuan serupa berupa peningkatan ekspresi VEGF dan perbaikan vaskular pada model tikus yang mengalami kerusakan otak, menunjukkan efek langsung terhadap biomarker vaskular dan neuronal. Hasil-hasil tersebut memperlihatkan bahwa MLC901 secara konsisten memperbaiki fungsi saraf, menurunkan biomarker kerusakan, dan mendukung mekanisme pemulihan jaringan, baik melalui jalur vaskular, neurotropik, maupun anti-inflamasi. (Rohadi, 2019; Wahyudi, 2021; Zainy Hamzah, 2025)

