

## JURNAL METAMORFOSA

### Journal of Biological Sciences

eISSN: 2655-8122

<http://ojs.unud.ac.id/index.php/metamorfosa>

#### Uji Efektivitas Neuroprotektif Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Sel Piramidal Di Hipokampus Dan Korteks Serebri Mencit (*Mus musculus* L.) Yang Diinduksi Trimetiltin

#### Neuroprotective Effect Of Papaya (*Carica papaya* L.) Leaf Extract In Pyramidal Cells Of Hippocampus And Cerebral Cortex In Trimethyltin-Induced Mice (*Mus musculus* L.)

\*Siti Masnunah, Ngurah Intan Wiratmini, Ni Made Rai Suarni

Program studi Biologi Fakultas MIPA, Universitas Udayana, Bali

\*Email: sitimasnunah713@yahoo.com

#### INTISARI

Trimethyltin klorida (TMT) merupakan senyawa organotin yang bersifat neurotoksik dan dapat menyebabkan kematian saraf pada otak manusia dan hewan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek neuroprotektif ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap sel piramidal di hipokampus dan korteks serebri mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi Trimethyltin serta untuk mengetahui dosis optimum ekstrak daun pepaya yang bersifat neuroprotektif. Penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari lima perlakuan yaitu hanya diinduksi TMT dosis 0,6 mg/kgBB (K+), hanya diberikan Na-CMC 0,5% (K-), diinduksi TMT dosis 0,6 mg/kgBB dan diberi ekstrak daun pepaya dosis 500 mg/kgBB (P1), diinduksi TMT dosis 0,6 mg/kgBB dan diberi ekstrak daun pepaya dosis 1000 mg/kgBB (P2), serta diinduksi TMT dosis 0,6 mg/kgBB dan diberi ekstrak daun pepaya dosis 2000 mg/kgBB (P3). Parameter yang diamati adalah nekrosis sel piramidal dan persentase kerusakan sel piramidal pada hipokampus dan korteks serebri. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan persentase kerusakan sel piramidal di hipokampus pada P1 sebesar 26,46%, P2 sebesar 28,91%, dan P3 sebesar 26,67%. Persentase kerusakan sel piramidal di korteks serebri mengalami penurunan pada P1 sebesar 9,62%, P2 sebesar 11,14%, dan P3 sebesar 14,88%. Dosis optimum ekstrak daun pepaya yang bersifat neuroprotektif adalah dosis 2000 mg/kgBB (P3).

Kata kunci: daun pepaya, TMT, neuroprotektif, nekrosis, hipokampus

#### ABSTRACT

Trimethyltin chloride (TMT) is a neurotoxic organotin compound that can cause nerve death in the brain of humans and animals. This study was aimed to determine the histological features of the hippocampus and cerebral cortex of mice (*Mus musculus* L.) that induced by TMT which is given papaya leaf extract (*Carica papaya* L.) and to determine the optimum dose of neuroprotective papaya leaf extract. The study used a completely randomized design (CRD) consisting of five treatments i.e. only TMT-induced at a dose of 0,6 mg/kgBW (K+), only given Na-CMC 0.5% (K-), TMT-induced and given papaya leaf extract dose of 500 mg/kgBW (P1), TMT-induced and given papaya leaf extract at a dose of 1000 mg/kgBW (P2), and TMT-induced and given papaya leaf extract at a dose of 2000 mg/kgBW (P3). The parameters observed were pyramidal cell necrosis and the percentage of pyramidal cells damage in the hippocampus and cerebral cortex. The results showed a decrease in the percentage of pyramidal cell damage in the hippocampus at P1 by 26,46%, P2 by 28,91%, and P3 by 26,67%. The

percentage of pyramidal cell damage in the cerebral cortex decreased in P1 by 9,62%, P2 by 11,14%, and P3 by 14,88%. The optimum dose of papaya leaf extract which is neuroprotective is 2000 mg/kgBW (P3).

**Keywords:** papaya leaf, TMT, neuroprotective, necrosis, cerebrum, hippocampus

## PENDAHULUAN

Otak merupakan organ kompleks yang berfungsi sebagai pusat pengaturan sistem tubuh dan pusat kognitif (Fawcett, 2002). Otak sangat rentan terhadap proses penuaan. Proses penuaan akan mengakibatkan menurunnya fungsi otak sehingga akan menimbulkan berbagai macam gangguan pada sistem tubuh termasuk sistem saraf. Penyakit degeneratif di otak akibat terganggunya sistem saraf yang sedang marak terjadi adalah demensia (Turana, 2013).

Demensia adalah kondisi yang berhubungan dengan adanya gangguan pada memori, cara berpikir, berperilaku, dan menurunnya kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari (World Health Organization, 2017). Secara global, diketahui sekitar 50 juta orang dari seluruh penduduk di dunia mengalami demensia dan kasus baru muncul setiap tiga detik (World Alzheimer Report, 2018).

Daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung komponen flavonoid, triterpenoid, alkaloid, saponin, steroid, dan tanin (A'yun dan Laily, 2015). Daun pepaya kaya akan berbagai komponen aktif seperti papain, *cystatin*, tokoferol, kimopapain, asam askorbat, glukosida sianogenik, dan glukosinolat (Yogiraj *et al.*, 2014). Selain itu, daun pepaya memiliki aktivitas anti-tumor (Otsuki *et al.*, 2010), anti malaria (Kovendan *et al.*, 2012) dan antidiabetik (Juárez-Rojop *et al.*, 2012), serta aktivitas antioksidan (Maisarah *et al.*, 2013).

World Health Organization (WHO) merekomendasi penggunaan obat tradisional berupa obat herbal dalam mencegah dan mengobati penyakit degeneratif seperti demensia (Setiawati *et al.*, 2016). Potensi ekstrak daun pepaya sebagai alternatif pengobatan demensia belum pernah dilaporkan. Penelitian terbaru oleh Savla *et al.*, (2017)

hanya melaporkan bahwa ekstrak metanol daun pepaya diketahui dapat menghambat agregasi dari Beta-Amyloid ( $A\beta$ ) yang merupakan salah satu ciri demensia bentuk Alzheimer.

Berdasarkan uraian di atas serta ditinjau dari besarnya manfaat daun pepaya bagi masyarakat, maka dilakukan penelitian serta studi mengenai efektivitas neuroprotektif ekstrak daun pepaya terhadap sel piramidal dengan mengamati gambaran histologi otak di bagian hipokampus dan korteks serebri.

## BAHAN DAN METODE

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari lima perlakuan yaitu diinduksi TMT dosis 0,6 mg/kgBB (kontrol positif/K+), hanya diberikan Na-CMC 0,5% (kontrol negatif/K-), dan tiga perlakuan yang diinduksi TMT dosis 0,6 mg/kgBB serta diberikan ekstrak daun pepaya. Dosis ekstrak daun pepaya perlakuan pertama (P1) sebesar 500 mg/kgBB, perlakuan kedua (P2) sebesar 1000 mg/kgBB, dan perlakuan ketiga (P3) sebesar 2000 mg/kgBB. Masing-masing perlakuan dilakukan 5 kali pengulangan.

### Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya

Daun pepaya yang tidak terlalu muda dan tidak terlalu tua dipotong kecil-kecil kemudian dikeringanginkan. Selanjutnya daun pepaya dihaluskan sampai menjadi serbuk dan ditimbang. Serbuk kemudian dimasukkan ke dalam wadah dan dilakukan proses maserasi. Proses maserasi dilakukan dengan cara memasukkan etanol 70% ke dalam wadah berisi serbuk daun pepaya sebanyak 10 kali lipat dari berat serbuk (dalam mL). Wadah ditutup rapat kemudian disimpan di tempat yang gelap selama sekitar 3-7 hari. Ekstrak lalu disaring dan dimasukkan ke dalam botol. Selanjutnya

ekstrak dievaporasi sehingga didapatkan hasil ekstrak kasar.

### Pembuatan Larutan Trimetiltin (TMT)

Larutan TMT dosis 0,6 mg/kgBB dibuat dengan cara TMT ditimbang dan dilarutkan dalam NaCl 0,9%. Dosis TMT ditentukan dari hasil uji pendahuluan dan prosedur pembuatan larutan TMT berdasarkan penelitian Tang *et al.*, (2013).

### Pemberian Perlakuan

Pemberian TMT dilakukan sekali setelah aklimatisasi selama 1 minggu. Satu ekor mencit diberikan TMT dosis 0,6 mg/kgBB yang dilarutkan dengan 0,5 ml NaCl 0,9%. Pemberian TMT dilakukan dengan cara injeksi melalui intraperitoneal (Tang *et al.*, 2013). Ekstrak daun pepaya pada mencit diberikan melalui oral menggunakan sonde (sprit yang ujung jarumnya telah ditumpulkan) sesuai dengan metode *gavage*. Ekstrak daun pepaya dilarutkan dalam natrium karboksil metil selulosa (Na-CMC) 0,5% dan diberikan sebanyak 0,5 ml/ekor/hari. Ekstrak daun pepaya diberikan ke mencit mulai hari ke-3 setelah induksi TMT sampai hari ke 28. Penentuan waktu dan dosis pemberian ekstrak daun pepaya ini diperoleh berdasarkan penelitian Hassan *et al.*, (2015) dan Utama (2017).

Mencit dibedah pada hari ke-29 untuk diambil organ otaknya. Setelah diambil, organ dicuci terlebih dahulu dengan larutan NaCl 0,9% untuk menghilangkan sisa darah yang terdapat pada organ. Organ kemudian dikeringkan dengan kertas saring dan ditimbang dengan timbangan analitik. Selanjutnya organ diletakkan di dalam botol kecil yang berisi larutan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% untuk diawetkan dan dipertahankan bentuk organ sebelum dilakukan preparasi sayatan histologi (Nofantri dkk., 2017).

### Preparasi dan Pengamatan Sayatan Histologi

Preparasi sayatan histologi hipokampus dan korteks serebri mencit menggunakan metode parafin dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (Peters, 2003). Pengamatan preparat histologi hipokampus dan korteks serebri

mencit dilakukan di Laboratorium Struktur hewan Program Studi Biologi Universitas Udayana menggunakan beberapa sarana seperti mikroskop, laptop, OptiLab, dan aplikasi *Image Raster*. Gambar histologi hipokampus dan korteks serebri diamati melalui pengamatan secara lapang pandang. Untuk satu preparat dilakukan lima kali pengamatan lapang pandang dan setiap lapang pandang dihitung jumlah sel piramidal yang normal dan yang mengalami kerusakan (piknotik, karyoreksis, dan karyolisis). Dari perhitungan tersebut dihitung persentase sel yang mengalami kerusakan pada setiap lapang pandang kemudian dihitung pula rata-rata persentase kerusakan sel pada masing-masing perlakuan (Januar dkk., 2014).

$$\text{Persentase kerusakan sel} = \frac{\text{Jumlah sel yang mengalami kerusakan (nekrosis)}}{\text{Jumlah keseluruhan sel (sel normal dan rusak)}} \times 100\%$$

### Metode Pengolahan Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *SPSS For Windows* versi 22. Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov Test*. Data terdistribusi normal dianalisis menggunakan *One Way Anova* dan apabila terdapat perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ) maka dilakukan uji lanjutan *post-hoc Duncan*. Sebaliknya, data terdistribusi tidak normal dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dan apabila berbeda nyata ( $P < 0,05$ ) dilakukan uji lanjutan *Mann-Whitney*.

## HASIL

### Sel Piramidal di Hipokampus

Hasil uji statistik menggunakan *Kruskal Wallis* terhadap piknotik, karyoreksis, dan karyolisis sel piramidal di hipokampus menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ) antara kontrol dan perlakuan (Tabel 1). Uji lanjutan (*Mann-Whitney*) menunjukkan bahwa piknotik pada K(-) berbeda nyata dengan semua perlakuan lainnya. Perbedaan nyata juga ditemukan pada karyoreksis antara K(-) dengan K(+), K(-) dengan P2, K(+) dengan P1, P2, dan P3, P1 dengan P2, serta P2 dengan P3. Selain itu, terdapat perbedaan nyata antara karyolisis

K(-) dengan K(+), K(-) dengan P2, P1 dengan P2, serta P2 dengan P3 (Tabel 2).

Uji Kruskal Wallis terhadap persentase kerusakan sel piramidal di hipokampus berbeda nyata ( $P < 0,05$ ) antara kontrol dan perlakuan seperti pada Tabel 3. Uji lanjutan *Mann-Whitney* (Tabel 4) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata pada persentase kerusakan sel

antara kontrol (K- dan K+) dengan perlakuan (P1, P2, serta P3).

Pengamatan sel piramidal pada struktur histologi hipokampus menunjukkan semua kelompok baik kontrol (K- dan K+) maupun perlakuan mengalami kerusakan berupa piknotik, karyoreksis, serta karyolisis. Kerusakan yang paling parah terjadi pada K+ (Gambar 1).

**Tabel 1.** Hasil analisis kerusakan sel piramidal di hipokampus dengan uji *Kruskal Wallis*

Variabel	Perlakuan	Mean Rank	Chi Square	P
Piknotik	K(-)	3	13,904	0,008
	K(+)	19,4		
	P1	12,6		
	P2	15,8		
	P3	14,2		
Karyoreksis	K(-)	6,3	17,298	0,002
	K(+)	23		
	P1	11,1		
	P2	16,6		
	P3	8		
Karyolisis	K(-)	5,4	13,713	0,008
	K(+)	18,9		
	P1	10,5		
	P2	19,4		
	P3	10,8		

Keterangan: K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+)= TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB. Nilai  $P < 0,05$  menunjukkan berbeda nyata.

**Tabel 2.** Hasil analisis kerusakan sel piramidal di hipokampus dengan uji *Mann-Whitney*

Perlakuan	Nilai P		
	Piknotik	Karyoreksis	Karyolisis
K(-) vs K(+)	0,009	0,009	0,011
K(-) vs P1	0,009	0,106	0,081
K(-) vs P2	0,009	0,016	0,008
K(-) vs P3	0,009	0,674	0,219
K(+ ) vs P1	0,175	0,009	0,090
K(+ ) vs P2	0,251	0,009	0,600
K(+ ) vs P3	0,115	0,009	0,140
P1 vs P2	0,347	0,046	0,015
P1 vs P3	0,465	0,293	0,829
P2 vs P3	0,599	0,047	0,023

Keterangan: K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+)= TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB. Nilai  $P < 0,05$  menunjukkan berbeda nyata.

**Tabel 3.** Hasil analisis persentase kerusakan sel piramidal di hipokampus dengan uji *Kruskal Wallis*

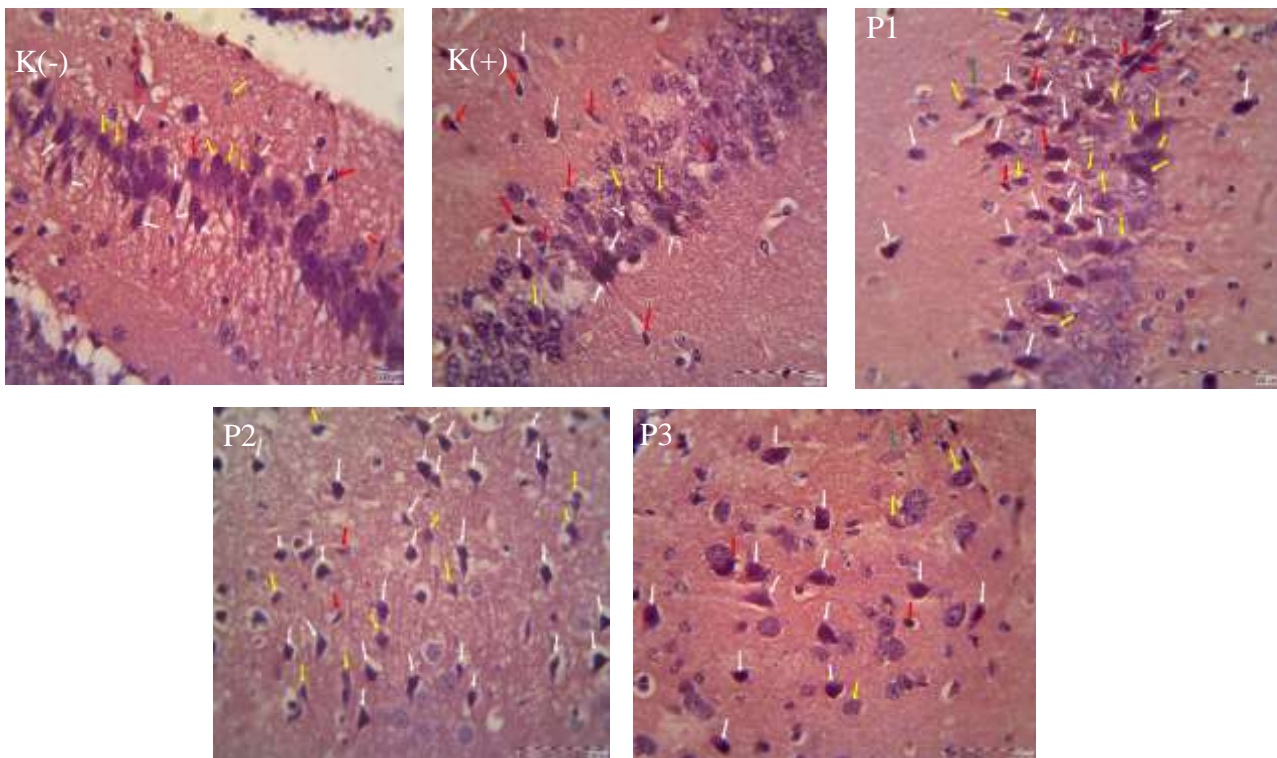
Variabel	Perlakuan	Mean Rank	Chi Square	P
Persentase kerusakan sel	K(-)	3,40	17,863	0,001
	K(+)	23,00		
	P1	13,60		
	P2	12,00		
	P3	13,00		

Keterangan: K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+) = TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB. Nilai  $P < 0,05$  menunjukkan berbeda nyata.

**Tabel 4.** Hasil analisis persentase kerusakan sel piramidal di hipokampus dengan uji *Mann-Whitney*

Perlakuan	Nilai P
	Persentase kerusakan sel
K(-) vs K(+)	0,009
K(-) vs P1	0,016
K(-) vs P2	0,016
K(-) vs P3	0,009
K(+ ) vs P1	0,009
K(+ ) vs P2	0,009
K(+ ) vs P3	0,009
P1 vs P2	0,602
P1 vs P3	0,754
P2 vs P3	0,754

Keterangan: K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+) = TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB. Nilai  $P < 0,05$  menunjukkan berbeda nyata.



**Gambar 1.** Hasil Pengamatan Sel Piramidal pada Gambaran Histologi Hipokampus (Perbesaran 400x)

Keterangan: Piknotik (panah merah), Karyoreksis (panah kuning), Karyolisis (panah hijau), Sel normal (panah putih). K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+) = TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB.

### Sel Piramidal di Korteks Serebri

Hasil uji statistik dengan menggunakan Anova terhadap piknotik, Anova terhadap karyoreksis, dan uji *Kruskal Wallis* terhadap karyolisis (Tabel 5) menunjukkan perbedaan nyata ( $P < 0,05$ ) antara kontrol dan perlakuan. Uji lanjutan *Duncan* menunjukkan perbedaan piknotik pada K(+) dengan P2, K(+) dengan P3,

dan P1 dengan P3 (Tabel 5). Uji *Duncan* menunjukkan perbedaan nyata pada karyoreksis antara K(-) dengan K(+) dan P1 serta K(+) dengan P2 dan P3 (Tabel 5). Uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan karyolisis pada K(-) dengan P2, K(-) dengan P3, K(+) dengan P2, K(+) dengan P3, P1 dengan P2, serta P1 dengan P3 (Tabel 6).

**Tabel 5.** Hasil analisis piknotik dan karyoreksis sel piramidal di korteks serebri dengan uji *Duncan*

Variabel	Perlakuan	(Mean±Standar Deviasi)
Piknotik	K(-)	14,24±0,96 <sup>abc</sup>
	K(+)	18,00±2,50 <sup>c</sup>
	P1	15,52±5,86 <sup>bc</sup>
	P2	10,6±4,56 <sup>ab</sup>
	P3	9,96±2,69 <sup>a</sup>
Karyoreksis	K(-)	6,28±1,36 <sup>a</sup>
	K(+)	13,72 ±1,14 <sup>c</sup>
	P1	10,48±4,50 <sup>bc</sup>
	P2	8,28±2,05 <sup>ab</sup>
	P3	7,16±2,17 <sup>ab</sup>

Keterangan: Huruf *superscript* yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ).

**Tabel 6.** Hasil analisis karyolisis sel piramidal di korteks serebri dengan uji *Kruskal Wallis*

Variabel	Perlakuan	Mean Rank	Chi Square	P
Karyolisis	K(-)	18	15,712	0,003
	K(+)	19,1		
	P1	15,3		
	P2	5,5		
	P3	7,1		

Keterangan: K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+) = TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB. Nilai  $P < 0,05$  menunjukkan berbeda nyata.

**Tabel 7.** Hasil analisis karyolisis sel piramidal di korteks serebri dengan uji *Mann-Whitney*

Perlakuan	Nilai P
	Karyolisis
K(-) vs K(+)	0,341
K(-) vs P1	0,233
K(-) vs P2	0,005
K(-) vs P3	0,012
K(+)	0,173
K(+)	0,019
K(+)	0,034
P1 vs P2	0,005
P1 vs P3	0,017
P2 vs P3	0,317

Keterangan: K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+) = TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB. Nilai  $P < 0,05$  menunjukkan berbeda nyata.



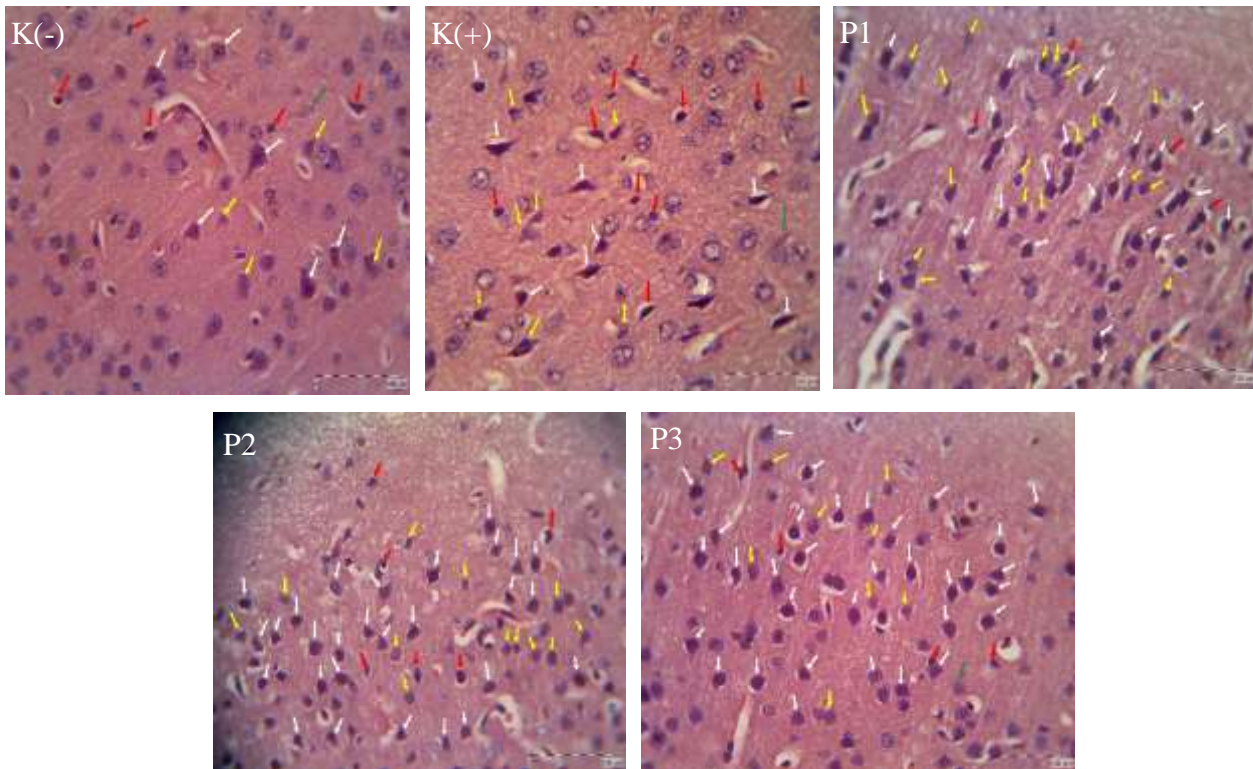
Uji Anova terhadap persentase kerusakan sel piramidal di korteks serebri menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ) antara kontrol dengan perlakuan. Uji lanjutan *Duncan* (Tabel 8) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata pada persentase kerusakan sel piramidal antara K(+) dengan perlakuan lainnya.

**Tabel 8.** Hasil analisis persentase kerusakan sel piramidal di korteks serebri dengan uji *Duncan*

Variabel	Perlakuan	(Mean±Standar Deviasi)
Persentase kerusakan sel	K(-)	49,712±7,55 <sup>a</sup>
	K(+)	62,322±7,14 <sup>b</sup>
	P1	52,694±3,72 <sup>a</sup>
	P2	51,18±11,03 <sup>a</sup>
	P3	47,438±1,92 <sup>a</sup>

Keterangan: Huruf *superscript* yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ).

Pengamatan sel piramidal pada struktur histologi korteks serebri menunjukkan semua kontrol (K- dan K+) maupun perlakuan mengalami kerusakan berupa piknotik, karyoreksis, dan karyolisis seperti pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Hasil Pengamatan Sel Piramidal pada Gambaran Histologi Korteks Serebri (Perbesaran 400x)

Keterangan: Piknotik (panah merah), Karyoreksis (panah kuning), Karyolisis (panah hijau), Sel normal (panah putih). K(-) = Na-CMC 0,5%, K(+) = TMT 0,6 mg/kgBB, P1 = 500 mg/kgBB, P2 = 1000 mg/kgBB, P3 = 2000 mg/kgBB.

## PEMBAHASAN

Persentase kerusakan sel piramidal di hipokampus yang diberikan ekstrak daun pepaya dosis 500 mg/kgBB (P1), 1000 mg/kgBB (P2), dan 2000 mg/kgBB (P3) secara nyata lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif (Tabel 1 dan 2). Rendahnya persentase kerusakan sel piramidal pada P1, P2, dan P3 ini karena terjadi neurogenesis atau pembentukan sel-sel saraf baru yang dipicu oleh flavonoid jenis *myricetin* yang terkandung di dalam daun pepaya. Menurut Ramezani *et al.* (2016), *myricetin* dapat memicu neurogenesis atau pembentukan sel-sel saraf baru di hipokampus tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa jumlah sel piramidal lebih banyak terdapat pada tikus yang diberikan ekstrak daun pepaya daripada tikus yang tidak diberikan ekstrak. Lebih lanjut hasil penelitian Nugroho *et al.* (2017) juga melaporkan bahwa daun pepaya mengandung flavonoid jenis *myricetin* dan antioksidan dengan aktivitas yang tinggi.

Korteks serebri merupakan bagian terluar cerebrum yang mengandung 10 milyar sel saraf, salah satu yang mudah diamati secara mikroskopis adalah sel piramidal (Snell, 2006). Ekstrak daun pepaya dosis 500 mg/kgBB (P1) dapat menurunkan persentase kerusakan sel piramidal secara nyata dibandingkan dengan kontrol positif. Hal ini diduga karena ekstrak daun pepaya selain mengandung *myricetin* (Ramezani *et al.*, 2016) juga mengandung *quercetin* seperti yang dilaporkan oleh Sugiyanto *et al.* (2012). Kandungan *quercetin* dalam daun pepaya diduga mampu meningkatkan kadar *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) yang sangat penting perannya dalam pertumbuhan sel piramidal. Sejalan dengan Diniz dan Teixeira (2011) bahwa BDNF merupakan *neurotrophin factor* (faktor pertumbuhan saraf) yang berperan penting untuk memicu pertumbuhan, pencegahan degenerasi, dan menjaga kelangsungan hidup sel-sel saraf. Lebih jauh Pachauri *et al.* (2013) melaporkan bahwa *quercetin* pada buah noni (*Morinda citrifolia* L.) dapat meningkatkan kadar BDNF pada otak mencit yang diinduksi streptozotocin.

Jumlah sel piramidal di korteks serebri yang mengalami piknotik, karyoreksis, dan karyolisis pada P2 dan P3 secara nyata lebih sedikit jika dibandingkan dengan kontrol positif (Tabel 5 dan 6) sehingga persentase kerusakan sel piramidal pada P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol negatif namun secara nyata lebih rendah dibandingkan dengan K+ (Tabel 8).

Efek protektif ekstrak daun pepaya pada sel piramidal di korteks serebri diduga karena ekstrak daun pepaya mengandung senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Antioksidan dalam ekstrak daun pepaya ini akan menangkap radikal bebas yang ditimbulkan oleh TMT. Menurut Vauzour *et al.* (2008), flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan langsung atau sebagai modulator enzim yang membatasi pembentukan radikal bebas. Lebih lanjut Nugroho *et al.* (2017) melaporkan bahwa daun pepaya memiliki 7 senyawa golongan flavonoid dengan aktivitas antioksidan tinggi yang dapat menangkap radikal bebas seperti *kaempferol*, *quercetin*, *quercetin 3-rutinoside*, *myricetin 3-rhamnoside*, *kaempferol 3-rutinoside*, *quercetin 3-(2G-rhamnosylrutinoside)*, serta *kaempferol 3-(2G-rhamnosylrutinoside)*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hipokampus lebih rentan terhadap paparan stres oksidatif dari TMT dibandingkan dengan korteks serebri. Hal ini ditandai dengan jumlah nekrosis sel piramidal di hipokampus pada dosis P1, P2, serta P3 yang tidak menunjukkan perbedaan secara nyata dengan kontrol positif (Tabel 1 dan 2), sedangkan pada korteks serebri berbeda nyata pada P2 dan P3 (Tabel 5, 6, dan 7). Menurut Rivas-Arancibia *et al.* (2000), bagian-bagian otak memiliki perbedaan kerentanan terhadap stres oksidatif. Sejalan dengan Nino-Cabrera *et al.* (2002) bahwa vakuolisasi dan nekrosis sel lebih banyak terjadi di hipokampus daripada korteks serebri pada tikus yang terpapar stres oksidatif dari ozon dosis 0.70 ppm. Hal ini berarti hipokampus lebih rentan terhadap stres oksidatif jika dibandingkan dengan korteks serebri.



## KESIMPULAN

Efek neuroprotektif ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dosis 500 mg/kgBB (P1), 1000 mg/kgBB (P2), dan 2000 mg/kgBB (P3) dapat menurunkan persentase kerusakan sel piramidal di hipokampus dan korteks serebri mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi Trimetiltin. Dosis optimum ekstrak daun pepaya yang bersifat neuroprotektif adalah dosis 2000 mg/kgBB (P3).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dra. Inna Narayani, M.Sc., Dr. Drs. Anak Agung Ketut Darmadi, M.Si., dan Dr. Iriani Setyawati, S.Si. M.Si atas masukan dan saran yang diberikan dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- A'yun, Q. dan A. N. Laily. 2015. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. *Seminar Nasional Konservasi dan Pemanfaatan Sumber Daya Alam 2015*. UIN Malik Ibrahim. Malang.
- Diniz, B. S. dan A. L. Teixeira. 2011. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Alzheimer's Disease: Physiopathology and Beyond. *Neuromol Med.* 2011 (13): 217-222.
- Fawcett, D. W. 2002. *Buku Ajar Histologi Ed. 12*. EGC. Jakarta.
- Hassan, A. I., M. A. M. Ghoneim dan R. Y. M. Ibrahim. 2015. Therapeutic role of glucogalactan polysaccharide extracted from *Agaricus bisporus* on trimethyltin chloride induced neuropathy in rats. *African Journal of Biotechnology.* 14(24): 2052-2065.
- Januar, R., Yusfiati dan Fitmawati. 2014. Struktur Mikroskopis Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Pemberian Ekstrak Tanaman *Tristaniaopsi whiteana* Griff. *JOM Fmipa.* 1(2): 392-401.
- Juárez-Rojop, I. E., J. C. Díaz-Zagoya., J. L. Ble-Castillo., P. H. Miranda-Osorio., A. E. Castell-Rodríguez., C. A. Tovilla-Zárate., A. Rodríguez-Hernández., H. Aguilar-Mariscal., T. Ramón-Frías dan D. Y. Bermúdez-Ocaña. 2012. Hypoglycemic effect of *Carica papaya* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 12:236.
- Kovendan, K., K. Murugan., C. Panneerselvam., N. Aarthi., P. M. Kumar., J. Subramaniam., D. Amerasan., K. Kalimuthu dan S. Vincent. 2012. Antimalarial activity of *Carica papaya* (Family: Caricaceae) leaf extract against *Plasmodium falciparum*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* (2012): 306-311.
- Maisarah, A. M., N. A. Buslima., A. Rahmat dan F. Othman. 2013. Antioxidant analysis of different parts of *Carica papaya*. *International Food Research Journal.* 20(3): 1043-1048.
- Nino-cabrera, H. G., L. C. M. R. A. J. Espinosa-Villanueva., T. I. Fortoul., S. Rivas-Arancibia. 2001. Differences Between Hippocampus and Cerebral Cortex In Aged Rats In An Oxidative Stress Model. *Intern. J. Neuroscience.* 112: 373-381.
- Nofantri, L., I. K. Berata dan A. A. A. M. Adi. 2017. Studi Histopatologi Limpa dan Otak Ayam Terinfeksi Penyakit Tetelo. *Indonesia Medicus Veterinus.* 6(5): 417-427.
- Nugroho, A., H. Heryani., J. S. Choi dan H. Park. 2017. Identification and Quantification of Flavonoids in *Carica papaya* Leaf and Peroxynitrite-Scavenging Activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 7(3): 208-213.
- Otsuki, N., N. H. Dang., E. Kumagai., A. Kondo., S. Iwata dan C. Morimoto. 2010. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *Journal of*

- Ethnopharmacology*. 127(2010): 760–767.
- Pachauri, S. D., P. R. Verma., A. K. Dwivedi., S. Tota., K. Khandelwal., J. K. Saxena dan C. Nath. 2013. Ameliorative Effect of Noni Fruit Extract on Streptozotocin-Induced Memory Impairment in Mice. *Behavioural Pharmacology*. 24(4): 307-319.
- Peters. S. R. 2003. The Art of Embedding Tissue for Frozen Section. *Journal of Histotechnology*. 26(1): 11-19.
- Ramezani, M., N. Darbandi., F. Khodaghali dan A. Hashemi. 2016. *Myricetin* Protects Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons and Improves Learning and Memory Impairments in Rats with Alzheimer's Disease. *Neural Regeneration Research*. 11(12): 1976-1980.
- Rivas-Arancibia, S., C. Dorado-Martinez, C. Borgonio-Perez., M. Hiriart-Urdavina., L. Verdugo-Diaz., A. Duran-Vazquez., L. Colin-Baranque dan M.R. Avila-Costa. 2000. Effects of Taurine on Ozone-Induced Memory Deficits and Lipid Peroxidation Levels in Brains of Young, Mature, and Old Rats. *Environmental Research Section*. 82: 7-17.
- Savla, P., G. Das., P. Mondal., R. L. Gajbhiye., P. Jaisankar, dan S. Ghosh. 2017. Methanolic Extract of Papaya Leaves Shows Neuroprotective Effect. *ChemistrySelect* 2017. (2): 9454–9457.
- Setiawati, A., H. Immanuel dan M. T. Utami. 2016. The inhibition of Typhonium flagelliforme Lodd. Blume leaf extract on COX-2 expression of WiDr colon cancer cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 6(3): 251-255.
- Snell, R. S. 2006. *Anatomi Klinik Ed. 6*. EGC. Jakarta.
- Sugiyanto, R. N., R. Khamsita., M. Lambertus., R. Y. Utomo dan R. A. Susidarti. 2012. Ethanolic Extract of Papaya (*Carica papaya*) Leaf Exhibits Estrogenic Effects In Vivo and In Silico. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. 3(2): 384-390.
- Tang, X., X. Wu., A. M. Dubois., G. Sui., B. Wu., G. Lai., Z. Gong., H. Gao., S. Liu., Z. Zhong., Z. Lin., J. Olson dan X. Ren. 2013. Toxicity of Trimethyltin and Dimethyltin in Rats and Mice. *Buletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 5(90): 626-633.
- Turana, Y. 2013. Simulasi Otak pada Kelompok Lansia di Komunitas. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. Hal. 19-24.
- Utama, S. Y. A. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Peningkatan Jumlah dan Aktivitas Trombosit pada Mencit dengan Trombositopenia. Universitas Airlangga. (Tesis). Belum dipublikasikan.
- Vauzour, D., K. Vafeiadou., A. Rodriguez-Mateos., C. Rendeiro dan J. P. E. Spencer. 2008. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes Nutr*. 3(4): 115-26.
- World Alzheimer Report. 2018. *The state of the art of dementia research: New frontiers*. Alzheimer's Disease International. London.
- World Health Organization (WHO). 2017. *Dementia : Key facts*. Tersedia dalam: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Diakses pada tanggal 24 Oktober 2018).
- Yogiraj, V., P. K. Goyal., C. S. Chauhan., A. Goyal dan B. Vyas. 2014. *Carica papaya* Linn: An Overview. *IJ of Herbal Medicine*. 2(5): 01-08.