

PENURUNAN STRES OKSIDATIF ORGAN OTAK OLEH EKSTRAK LAMUN (*E. acoroides L.*), ALGA MERAH (*Eucheuma cottonii L.*), DAN TAURINE AKIBAT INDUKSI GLISOFAT PADA MENCIT JANTAN

Endang Linirin Widiastuti¹, Winda Yulia Ningtyas¹, Sri Rahmaning Tiyas¹
¹Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung
Jalan Prof. Dr. Soemantri Brodjonegoro No. 1 Bandar Lampung, Lampung 35145
email: elwidi@yahoo.com ; endang.linirin@fmipa.unila.ac.id

Abstrak

Glifosat adalah herbisida organopospat yang banyak digunakan di dunia. Penggunaan glifosat meninggalkan residu yang dapat meracuni petani maupun konsumen karena dapat memicu terjadinya stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk menguji potensi antioksidan dari ekstrak metanol lamun (*Enhalus acoroides L.*) dan alga merah (*Eucheuma cottonii L.*) serta taurin pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi glifosat yang dilihat pada kadar *malondialdehyde* (MDA) serta jaringan otak. Hewan uji yang digunakan yaitu 25 ekor mencit jantan galur *Deutschland Denken Yoken* (DDY) berumur 3-4 bulan dengan berat badan 30-35 gram yang didapat dari Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV), Lampung. Mencit dibagi dalam 5 kelompok perlakuan 14 hari dengan: (Kelompok 1) diberi pakan dan minum hingga akhir penelitian, (Kelompok 2) diinduksi glifosat 13,225 mg/35mgBB/2 hari secara intraperitoneal (IP), (Kelompok 3) diinduksi lamun 8,4 mg/35mgBB/hari dan glifosat, (Kelompok 4) diinduksi alga merah 15,96 mg/BB/hari dan glifosat (Kelompok 5) diinduksi taurin 15,6 mg/35mgBB/hari dan glifosat. Pemberian ekstrak metanol lamun, alga merah, dan taurin mampu memulihkan kembali jaringan otak mencit jantan dari kerusakan akibat induksi glifosat ($p<0.05$).

Kata kunci : antioksidan, lamun, ganggang merah, glifosat, dan taurine.

Abstract

Glyphosate is a widely used organophosphate herbicide. The use of glyphosate leaves a residue that can danger the farmers and consumers because it can trigger oxidative stress. The aim of this study was to investigate the protective role of seagrass (*Enhalus acoroides L.*) extract, macroalgae (*Eucheuma cottonii L.*) extract and taurine to histopathological response and malondialdehyde (MDA) levels of mice brain against glyphosate. The *Deutschland Denken Yoken* (DDY) strains mice were randomly divided into five groups for 14 days treatment : Group I received food and drink until the end of the study, Group II received glyphosate at a dose of 13,225mg/BW/each 2 days until the end of the study, Group III received seagrass extract (8,4mg/BW/day) and glyphosate, Group IV received red algae extract (15,86mg/BW/day) and glyphosate, Group V received taurine (15,6mg/BW/day) and glyphosate. The results showed that the administration of both methanol extract of seagrass, red algae, and also taurine were able to restore brain tissue of male mice from damage caused by glyphosate induction ($p<0.05$).

Keywords: antioxidant, glyphosate, red algae, seagrass, and taurine

PENDAHULUAN

Masyarakat Indonesia sebagian besar bermata pencaharian sebagai petani. Para petani di Indonesia umumnya menggunakan herbisida sebagai pembasmi gulma pertanian. Roundup (Monsanto, Creve Coeur, MO, USA) merupakan salah satu herbisida dengan bahan aktif utama glifosat [N-(phosphonomethyl)glycine] yang juga merupakan herbisida dengan penjualan tertinggi di dunia per tahun 1980 [1]. Pabrik herbisida berbahan aktif glifosat mengklaim bahwa glifosat memiliki toksisitas rendah dan juga ramah lingkungan, namun beberapa bukti menunjukkan tidak seaman seperti perkiraan sebelumnya [2]. Penggunaan dosis 4,5 l ha⁻¹ menunjukkan konsentrasi residu yang tinggi pada padi hasil panen yaitu 0,272 mg/kg⁻¹, sedangkan batas konsentrasi residu glifosat maksimum pada komoditas beras yaitu 0,1 mg/kg⁻¹ [3][4]. Glifosat termasuk senyawa toksik yang dapat meningkatkan kadar radikal bebas dalam tubuh.

Ketidakseimbangan antara kadar radikal bebas dengan kadar antioksidan, dimana jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan dengan antioksidan akan menyebabkan suatu gangguan homeostatis sel yang disebut stres oksidatif [5]. Radikal bebas yang bersifat reaktif akan merusak biomolekul seperti lipid yang akan menghasilkan produk akhir malondialdehid (MDA), kerusakan protein, karbohidrat, dan DNA [6]. Radikal bebas dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif yang bersangkutan dengan berbagai kondisi patologis khususnya pada sistem saraf pusat seperti azheimer, parkinson, kanker [7][8]. Beberapa bukti menunjukkan bahwa konsentrasi rendah glifosat dapat menghambat transkripsi RNA pada hewan, sehingga mengganggu beberapa metabolisme tubuh seperti sistem enzim [9].

Tubuh secara alami menghasilkan senyawa yang bersifat antioksidan, namun pada kadar radikal bebas yang tinggi diperlukan antioksidan asupan. Tumbuhan laut seperti ganggang merah (*Eucheuma cottonii* L.) dan lamun (*Enhalus acoroides* L.) diduga memiliki kandungan biokimia yang bersifat antioksidan. Lamun mengandung senyawa metabolit sekunder fenolik yang bersifat sebagai antioksidan [10]. Ganggang merah juga menunjukkan potensi yang baik sebagai antioksidan. Ekstrak etanol ganggang merah dapat meningkatkan jumlah

enzim *Superoxide Dismutase* dan *Glutathione peroksidase* serta menurunkan kadar peroksidasi lipid MDA pada hati mencit yang diinduksi Timbal (II) Asetat [11]. Selain itu, senyawa taurine diketahui sebagai zat antioksidan dengan menghambat inisiasi dan propagasi radikal bebas [12]. Meskipun telah banyak penelitian yang diterbitkan mengenai lamun dan ganggang merah, namun belum terdapat penelitian yang membahas mengenai kemampuan protektif ekstrak lamun dan ganggang merah terhadap toksistas glifosat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kemampuan protektif lamun dan ganggang merah serta taurine terhadap toksistas pada mencit jantan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain kandang mencit yang terbuat dari plastik dan bagian atas kawat, tempat makan dan minum mencit. Alat gelas yang digunakan seperti gelas beaker, erlenmeyer, gelas ukur, tabung reaksi dan cawan petri. Alat lain yang digunakan adalah *syringe* 1 cc, sonde, timbangan analitik, *centrifuge*, spektrofotometer, vortex, waterbath, mikropipet, ice box, minorset, vortex, mikropaste, mikrotube 1,5 ml, alat diseksi, papan parafin, botol sampel, mikroskop, spuit, serta mikrotome. Bahan yang digunakan adalah bubuk taurin, lamun, ganggang merah, pakan pelet standar, larutan trikloroasetat (TCA) 20%, larutan tiobarbiturat (TBA) 0,67%, Phosphat Bufer Salin pH 8 dan 7,4, roundup, *methanol for analysis*, buffer formalin 10 %, aquadest, aquabidest, larutan Mayer Hematoxylin Eosin, parafin, xylol, kanada balsam, ethanol 70%, 80%, 90% dan absolut.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan (*Mus musculus*) galur *Deutschland Denken Yoken* (DDY) yang diperoleh dari Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Lampung. Sampel penelitian adalah sebagian populasi yang memenuhi kriteria yaitu: berusia kurang lebih 3-4 bulan, berat badan 30-40 gram dan sehat. Mencit di kandangkan sesuai dengan kelompok perlakuan kemudian diaklimatisasi selama 7 hari pada kondisi laboratorium. Mencit diberi pakan dan minum dengan pelet standar secara ad libitum. Selanjutnya mencit

dikelompokkan ke dalam 5 kelompok dengan 5 ulangan dan diberi perlakuan sesuai dengan rancangan percobaan.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan percobaan yang digunakan adalah Rancang Acak Kelompok Lengkap (RAKL). Perlakuan dalam penelitian ini dilakukan selama 14 hari dengan dibagi dalam 5 kelompok, seperti yang tertera dibawah ini:

K1: kelompok kontrol negatif

K2: kelompok kontrol positif yang diinduksi glifosat 13,225 mg/bb/2 hari

K3: diinduksi glifosat 13,225 mg/bb/2 hari dan induksi oral lamun 8,4 mg/BB/hari

K4: diinduksi glifosat 13,225 mg/bb/2 hari dan induksi oral ganggang merah 15,96 mg/BB/hari

K5: diinduksi glifosat 13,225 mg/bb/2 hari dan induksi oral 15,6 mg/BB/hari.

Persiapan Bahan Uji

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Lamun yang diperoleh dari pantai sariringgung dan Alga merah yang diperoleh dari Pantai labuhan maringgai, provinsi lampung. Sampel yang kemudian dibersihkan dengan menggunakan air yang mengalir untuk selanjutnya dikeringkan pada suhu ruang dan dilanjutkan dengan menggunakan oven pada suhu 30-35°C. Setelah kering kemudian sampel digiling sampai memperoleh serbuk halus. Sebanyak 250 gram serbuk selanjutnya dimaserasi menggunakan metanol sebanyak 2,5 liter selama 2x24 jam hingga diperoleh maserat. Metanol diuapkan atau di evaporasi menggunakan *Rotary Evaporator* suhu 50°C. Selanjutnya ekstrak dimasukan kedalam oven untuk mendapatkan ekstrak dalam bentuk pasta. Kemudian ekstrak dilarutkan dengan menggunakan CMC 1% dengan dosis lamun 8,4mg/bb/hari, ganggang merah 15,96mg/bb/hari (Abu Bakar *et al.*, 2015) [13]. Dosis taurin yang digunakan dalam uji ini adalah 15,6 mg/BB/hari (Agata *et al.*, 2017) [14]. Glifosat diinduksi secara IP dengan dosis 13,225mg/bb/2 hari (El-Shenawy , 2009) [15] selama 14 hari penelitian.

Pengukuran kadar Peroksidasi lipid

Organ otak dengan berat 50 gr dihomogenatkan dengan pelarut PBS pH 7,4. Sampel organ dimasukkan ke mikrotube 1,5 ml dan ditambahkan 250 μ l PBS 0,1 M pH 7,4. Mikrotube yang berisi jaringan organ, dipasangi micropestle, kemudian di vorteks hingga homogen. Ke dalam mikrotube, kemudian ditambahkan kembali PBS 0,1 M dengan pH 7,4 sebanyak 250 μ l, sehingga volume menjadi 500 μ l. Homogenat kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk, kemudian dipindahkan ke mikrotube lain dan disimpan pada suhu -20°C , sampai digunakan (Susantiningsih, 2014). Metode yang digunakan untuk pengukuran kadar MDA adalah metode uji *tiobarbiturat* (TBA). Sebanyak 400 μ l sampel homogenat direaksikan dengan 200 μ l *trichloroacetic acid* (TCA) 20%. Kemudian divorteks dan disentrifuge pada 5.000 rpm 10'. Supernatan diambil dan ditambahkan 400 μ l *tiobarbiturit acid* (TBA) 0,67%. Selanjutnya sampel divorteks dan diinkubasi dalam *waterbath* pada suhu 96°C selama 60 menit, kemudian didinginkan pada suhu ruang. Absorban dibaca pada panjang gelombang 530 nm (Zainuri dan Wanandi, 2012). [16].

Pembuatan Histopatologi

Metode yang digunakan dalam melihat preparat histologis adalah prosedur *double blinded* dengan menggunakan pewarna hematoksilin Eosin. Skoring kerusakan sel neuron dan sel glia otak dapat dilihat pada (Tabel 1).

Analisis Statistik

Data di analisis menggunakan One Way Anova ($p=0,05$) kemudian di lanjutan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pada taraf ($p=0,05$) apabila terdapat perbedaan yang signifikan pada uji *One Way Anova*.

HASIL DAN DISKUSI

Pengukuran berat badan dilakukan pada hari ke-3 dan ke-7 untuk perlakuan 7 hari, hari ke-3, ke-7 dan ke-14 selama masa penelitian. Data yang tersaji pada (Gambar 1) menunjukkan penurunan berat badan dari kelompok positif serta peningkatan berat badan mencit kontrol normal K1 dan K5. Terjadi penurunan dan

kenaikan berat badan antar kelompok namun tidak berbeda nyata ($p>0,05$) secara uji statistik.

Kadar MDA tertinggi terdapat pada kelompok positif perlakuan glifosat (K2) yaitu $150,54\pm 62,31$ n mol/g. Ekstrak lamun dengan dosis 8,4 mg/BB/hari mampu menurunkan kadar MDA otak sebesar 37,09% namun tidak signifikan dengan nilai $X\pm SEM$ $94,69\pm 5,09$ (Gambar 2). Ekstrak ganggang merah dengan dosis 15,96 mg/BB/hari berdasarkan data yang diperoleh mampu menurunkan kadar MDA otak mencit sebesar 49,2% dari kelompok kontrol positif yaitu $76,46 \pm 22,47$ n mol/g ($p>0,05$). Kelompok perlakuan taurin dengan dosis oral 15,6 mg/BB/hari menunjukkan adanya penurunan kadar MDA otak sebesar 31,04% namun tidak signifikan ($p>0,05$).

Pada penelitian ini ditemukan perubahan gambaran histopatologis yaitu nekrosis sel neuron dan neuroglia yang dapat berupa inti piknotik, karioreksis, maupun kariolisis (Gambar 4). Rerata kerusakan sel neuron dan neuroglia yaitu kelompok kontrol positif dengan nilai kerusakan tertinggi dengan $10,8 \pm 2,01$ sel (Gambar 3). Berdasarkan uji analisis *One Way Anova* terdapat adanya perbedaan yang nyata ($p<0,05$) rerata kerusakan sel kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan K1, K3, K4 dan K5. Kerusakan pada kelompok yang diinduksi glifosat digolongkan kerusakan ringan dan kelompok perlakuan lain tergolong kerusakan sedang (Theodorus, 2018) [17]. Gambaran histologi otak kelompok kontrol normal memiliki total nilai kerusakan terendah yaitu $X \pm SEM$ $4,16 \pm 0,40$ sel yang mengalami nekrosis. Hasil uji *One Way Anova* menunjukan adanya perbedaan rerata kerusakan antara K1 (kontrol normal) dan K2 (kontrol positif) secara signifikan ($p<0,05$). Kelompok kontrol positif memiliki rerata nekrosis tertinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain yaitu $10,8 \pm 2,01$ sel. Pada kelompok perlakuan ekstrak lamun rerata kerusakan sel dengan nilai $X \pm SEM$ $4,64 \pm 0,90$ sel. Nilai tersebut berbeda nyata dengan rerata kerusakan kontrol positif (K1) ($P<0,05$), namun tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan lain ($P>0,05$). Pada Gambar 4 ditunjukkan bahwa Gambaran histopatologi mencit K3 ditemukan sel nekrosis pada tahap piknosis, namun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan

dengan K2. Kelompok yang diinduksi glifosat 13,225mg/bb/2hari dan ganggang merah memiliki rerata nekrosis yaitu $5,28 \pm 0,672$ sel. Pada kelompok perlakuan taurin rerata kerusakan sel dengan nilai $X \pm SEM 5,28 \pm 0,95$ sel.

DISKUSI

Pemberian glifosat, lamun, ganggang merah dan taurin tidak berpengaruh terhadap kenaikan maupun penurunan berat badan mencit. Pemberian glifosat meurunkan berat badan namun tidak signifikan begitupun untuk ekstrak lamun, ganggang merah dan taurin. Penurunan berat badan pada kelompok perlakuan induksi oral lamun, ganggang merah dan taurin diduga disebabkan oleh stres yang dipicu oleh prosedur penelitian [18].

Pemberian glifosat secara intraperitoneal dengan dosis 13,225 mg/bb tidak berperan terhadap kenaikan kadar MDA otak secara uji statistik. Hasil tersebut tidak sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh [15], induksi intraperitoneal glifosat dosis 52,59 mg/BB perlakuan 14 hari dengan hewan uji tikus menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada kadar MDA plasma tikus. Hasil uji pada penelitian ini tidak signifikan dalam menaikkan kadar MDA otak hewan uji diduga karena organ target yang berbeda. Tidak seperti bagian tubuh lain, otak memiliki *Blood brain barrier* (BBB) yaitu sistem sel kapiler endotelium terspesialisasi yang menjaga otak dari substansi berbahaya di aliran darah. *Barrier* ini juga memiliki peran penting dalam regulasi homeostatis pada otak untuk menjaga fungsi sistem saraf pusat [19]. BBB secara ketat membatasi transportasi ke otak melalui hambatan fisik dan metabolisme dengan bantuan enzim. Jika diibaratkan, BBB seperti gerbang yang menjadi penjaga dan mengontrol substansi apa saja yang masuk ke dalam otak.

Pada parameter histopatologi organ otak, kelompok normal terdapat kerusakan nekrosis ringan meski tidak diinduksi senyawa glifosat diduga terjadi akibat adanya faktor stres yang dialami oleh hewan coba. Perlakuan fisik seperti menimbang hewan coba dan kondisi lingkungan hewan coba dapat menyebabkan kondisi stres pada hewan coba. Efek yang terjadi akibat kondisi stres dapat

menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah dan reaktifitas vasomotor, sehingga metabolisme otak dapat terganggu dan akan mempengaruhi neuron otak, termasuk sel piramidal melalui kaskade iskemik [20][21]. Pada kondisi stres, kelenjar adrenal akan menghasilkan adrenalin dan melepaskan hormon kortisol. Stres yang terjadi terus menerus menyebabkan kadar hormon kortisol dalam jumlah besar. Akumulasi berlebihan hormon kortisol di otak inilah yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel piramidal [22].[23].

Histopatologi otak kelopak yang diinduksi glifosat memiliki rerata kerusakan tertinggi. Glifosat mampu menurunkan kadar glutathione [24]. Penurunan kadar enzim glutathione akan menyebabkan peroksidasi makromolekul dalam sel meningkat dan salah satu kerusakan yang terjadi adalah sel piknosis dan karioreksis. Kerusakan tersebut merupakan tahap-tahap menuju kematian sel tidak terprogram (nekrosis). Glifosat dapat menyebabkan efek neurotoksik secara tidak langsung, salah satunya melalui analog asam amino glisin dalam struktur kimianya (*N-phosphonomethyl-glycine*). Glisin merupakan bagian dari berbagai protein, enzim, dan mekanisme dalam tubuh. Sebagai analog glisin, glifosat dapat menghambat *Acetylcholinesterase* (AChE). AChE merupakan enzim yang berfungsi sebagai destruksi dan terminasi aktivitas biologis pada neurotransmitter *acetylcholine* [25]. Kerusakan sel otak akibat induksi glifosat juga diduga akibat defisiensi *Manganese-Super Oxide Dismutase* (Mn-SOD) yang banyak terdapat di mitokondria. Adjuvan Roundup® (surfaktan) berperan penting dalam memungkinkan glifosat menembus membran mitokondria [26] yang kemudian glifosat dapat merusak Mn-SOD melalui *chelation* Mn. Peristiwa tersebut menyebabkan Mn-SOD terdenaturasi, dan Mn^{2+} di oksidasi menjadi Mn^{3+} [27]. Mn^{3+} memiliki kemampuan melakukan perjalanan di sepanjang akson dan melintasi sinapsis. Mn^{3+} secara langsung beracun bagi membran neuron [28].

lamun sangat kaya akan *proanthocyanidin* atau tanin terkondensasi [29]. Kandungan senyawa metabolit sekunder seperti fenol, flavonoid dan tanin dalam lamun diduga bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan dalam membersihkan radikal bebas [30]. Studi sebelumnya mengungkapkan bahwa

senyawa polifenol lamun memiliki aktivitas antioksidan [31][32]. Kemampuan senyawa tanin dan flavonoid mampu menyumbangkan gugus –OH nya sehingga merubah molekul radikal menjadi stabil. Senyawa-senyawa tersebut dapat memberikan ion hidrogennya kepada senyawa radikal bebas sehingga menghentikan reaksi oksidasi berantai [33].

Konsumsi ganggang merah dapat meningkatkan kadar antioksidan endogen enzimatis seperti SOD, GSH-Px dan terkadang katalase secara in vivo [34][35]. Ganggang merah mengandung phlorotannin dan flavonoid. Flavonoid sendiri memiliki kandungan antioksidan berupa 3 gugus cincin yang berhubungan sedangkan phlorotannin memiliki lebih dari 8 gugus cincin yang terhubung. Hal tersebut menyebabkan phlorotannin lebih baik dalam fungsi antioksidannya. Senyawa tersebut mampu menyumbangkan gugus –OH sehingga memenuhi kekurangan elektron pada radikal bebas.

Pretreatment taurin dikaitkan dengan ekspresi superoksida dismutase yang lebih besar [36]. Taurin memberikan efek antioksidan dengan meningkatkan pH dalam matriks mitokondria dan dengan demikian mencegah kebocoran senyawa radikal yang dapat merusak sel [37].

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Ho MW, Cummins J: Glyphosate Toxic & Roundup Worse. 2010. www.percyschmeiser.com/Toxic.htm (accessed August 2010).
- [3]. Kesuma, S. D., Hariyadi & Anwar, S. Dampak aplikasi herbisida IPA glifosat dalam sistem Tanpa Olah Tanah (TOT) terhadap tanah dan tanaman padi sawah. *Jurnal Pengelolaan Sumberdaya Alam dan Lingkungan*. 2015 5(1). 61-70.
- [4]. Badan Standardisasi Nasional. SNI Batas Maksimum Residu Hasil Pestisida Pada Hasil Pertanian. Badan Standardisasi Nasional 2008. Jakarta.
- [5]. Halliwell, B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*. 2006 141: 312-322.

- [6]. Kevin, C., Kregel, Hannah, J., Zhang. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 292:R18-R36.
- [7]. Rahman, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*. 2(2): 219-36.
- [8]. Dalaen, S. M. A. and Aiman, I. Q. 2014. Oxidative stress versus antioxidants. *American Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2(5): 60-71.
- [9]. Marc J, Breton MLe, Cormier P, Morales J, Belle R, MulnerLorillo OA: Glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;203:1–8.
- [10]. Sahidi, F. and U. N. Wanasundara. 1997. Measurement of lipid oxidation and evaluation of antioxidant activity. In: F. Shahidi (Ed), *Natural Antioxidant: Chemistry, Health and Application*. AOCS Press Champaign, Illinois.
- [11]. Wardani, G., N., Farida, Andayani, R., Kuntoro, M. dan Sudjarwo, S. A. 2017. The Potency of Red Seaweed (*Eucheuma cottonii*) Extracts as Hepatoprotector on ead Acetat-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Pharmacognosy Res*. 9(3): 282-286.
- [12]. Stapleton, P.Philip, O., Lean, Redmond, Paul, Boucher Hayes, dan David J. 1998. Neuroprotective Mechanisms of Taurine against Ischemic Stroke. *Brain sciences* ISSN 2076-3425.
- [13]. Abu Bakar, N., V. U. Anyanji, N. M. Mustapha, S. Lim, and S. Mohamed. 2015. Seaweed (*Eucheuma cottonii*) reduced inflammation, mucin synthesis, eosinophil infiltration and MMP-9 expressions in asthma-induced rats compared to Loratadine. *Journal of Functional Food*. 19: 710–722.
- [14]. Agata, A., E. L. Widiastuti, dan G. N. Susanto. 2017. Respon Histopatologi Hepar Mecit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo(α)piren terhadap Pemberian Taurin dan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*). *Jurnal Natur Indonesia*. Vol 16 : 54-63.
- [15]. El-Shenawy, N. S. 2009. Oxidative Stress Responses of Rats Exposed to Roundup and Its Active Ingredient Glyphosate. *Environmental Toxicology and Pharmacology Journal*. 28: 379-385.
- [16]. Zainuri, M. dan S. I. Wanandi. 2012. Aktivitas Spesifik Manganase *Superoxide Dismutase* (MnSOD) dan Katalase pada Hati Tikus yang Diinduksi Hipoksia Sistemik: Hubungannya dengan Kerusakan Oksidatif. *Jurnal Media Litbang Kesehatan*. 22(2): 87-92.

- [17]. Theodorus, E. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) Terhadap Gambaran Histopatologi Otak Mencit Jantan (*Mus musculus L.*) Yang Diinduksi Monosodium glutamate (MSG). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Lampung.
- [18]. Balcombe, J. P., Barnard, N. D., dan Sandusky, C. 2004. Laboratory routines cause animal stres. *Contemporary Topics*. Vol. 43(6). Hal. 42-51.
- [19]. Abbot, N. J. dan I. A Romero. 1996. Transporting therapeutics across the blood-brain-barrier. *Molec. Med. Today*. Vol 2. Hal. 106-113.
- [20]. McVeigh, C., dan Passmore, P. 2006. Vascular dementia prevention and treatment. *Review Clinical Intervention in Aging*. 1(3):229-35.
- [21]. Tiemeier, H., Bekker S. L. M., Hofman, A., Kaudstaal, P. J., dan Breteler M. M. B. 2002. Cerebral haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73:34-9.
- [22]. Sandi, C. 2004. Stres, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Neurosci*. 5:917-30.
- [23]. McEwen, B. S. 1999. Stres and hippocampal plasticity. *Annu Rev. Neurosci*. 22:105-22. 116.
- [24]. Cavuşoğlu, K., Yapar, K., Oruç, E., dan Yalçın, E. 2011. Protective effect of *Ginkgo biloba* L. leaf extract against glyphosate toxicity in Swiss albino mice. *J Med Food*. 14:1263-72.
- [25]. Klaassen, C. D., Watkins, J. B., Casarett & Doull's. 2003. *Essentials of Toxicology*. USA: McGraw-Hill Companies. Hal 333–347:467.
- [26]. Peixoto, F. 2005. Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Chemosphere*. 61:1115-22
- [27]. Samsel, A. dan Seneff, S. 2015. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int*. 6:45.
- [28]. Archibald, F. S. dan M. N. Duong. 1984. Manganese acquisition by *Lactobacillus plantarum*. *J Bacteriol*. 158:1-8.
- [29]. Athiperumalsamy, T., V. Kumar, dan L. Louis-Jesudass. 2008. Survey and phytochemical analysis of seagrasses in the Gulf of Mannar, southeast coast of India. *Bot Mar*. 51: 269-77.
- [30]. Athiperumalsamy, T., D. Rajeswari, S. Hastha-Poorna, V., Kumar, dan L. Louis-Jesudass. 2010. Antioxidant activity of seagrasses and seaweeds. *Bot Mar*. 53: 251-7.

- [31]. Hasina, E. I., Kolenchenko, E. A., Sgrebneva, M. N., Kovalev, V.V. dan Khotimchenko Yus. 2003. Antioxidant activities of a low etherified pectin from the seagrass *Zostera marina*. *Russian J Mar Biol*. 29(4): 259-61.
- [32]. Sureda, A., Box, A., Terrados, J., Deudero, S., dan Pons, A. 2008. Antioxidant response of the seagrass *Posidonia oceanica* when epiphytized by the invasive macroalgae *Lophocladia lallemandii*. *Mar Environ Res*. 66: 359-63
- [33]. Rumiatin, R. O. 2011. Kandungan Fenol, Komponen Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Lamun [*Enhalus acoroides*]. FPIK Institut Pertanian Bogor.
- [34]. Matanjun, P., Mohamed, S., Kharidah, M. Noordin, M. M. 2010. Comparison of cardiovascular protective effect of tropical seaweeds *Eucema cottonii*, *Caulepra lentifilifera*, dan *Sargasum polycytum* on high cholestrol / high fat diet ini rats. *J. of Medicine Food*. 13(4). 792-800.
- [35]. Yuan, Y. V. dan N. A., Walsh. 2006. Antioxidant and anti proleferation actitifities of extract from a variety of edible seaweeds. *Food and Chemistry Toxicology*. Vol. 44. 1144-1150.
- [36]. Guan, X., Dei-Anane, G., Liang, R., Gross, M. L., Nickkholgh, A., Kern, M. et al. 2008. Donor preconditioning with taurine protects kidney graft s from injury aft er experimental transplantation. *J Surg Res*. 146: 127-34.
- [37]. Mozaffari, M., Abdelsayed R, Patel C, Wimborne H, Liu JY, Schaff er SW. 2010. Diff erential eff ects of taurine treatment and taurine defi ciency on the outcome of renal ischemia reperfusion injury. *J Biomed Sci*.17(Suppl 1): 32.

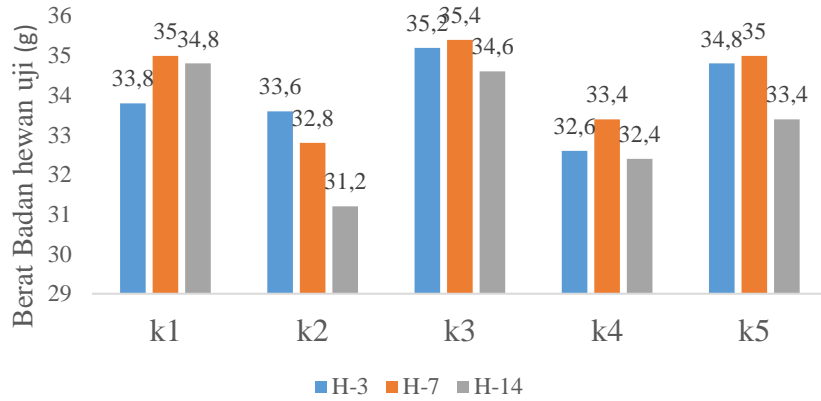
TABEL

Tabel 1. Nilai yang digunakan untuk mengukur kerusakan otak mencit

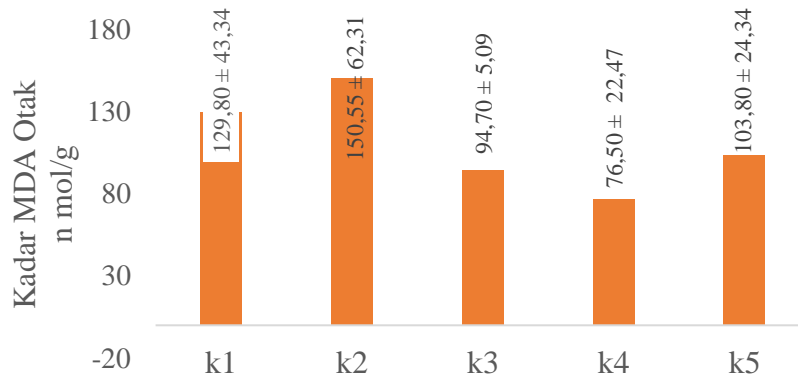
Skor	Sel Nekrosis	Kerusakan
0	0	Normal
1	1-10	Ringan
2	11-20	Sedang
3	>20	Berat

Sumber: (Theodorus, 2018).

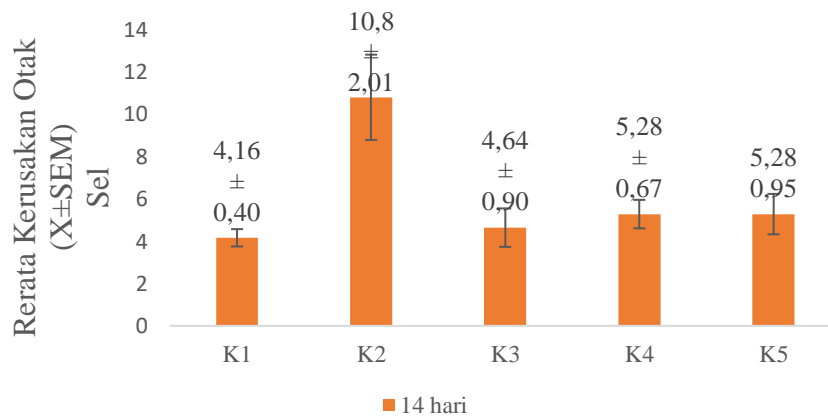
GAMBAR



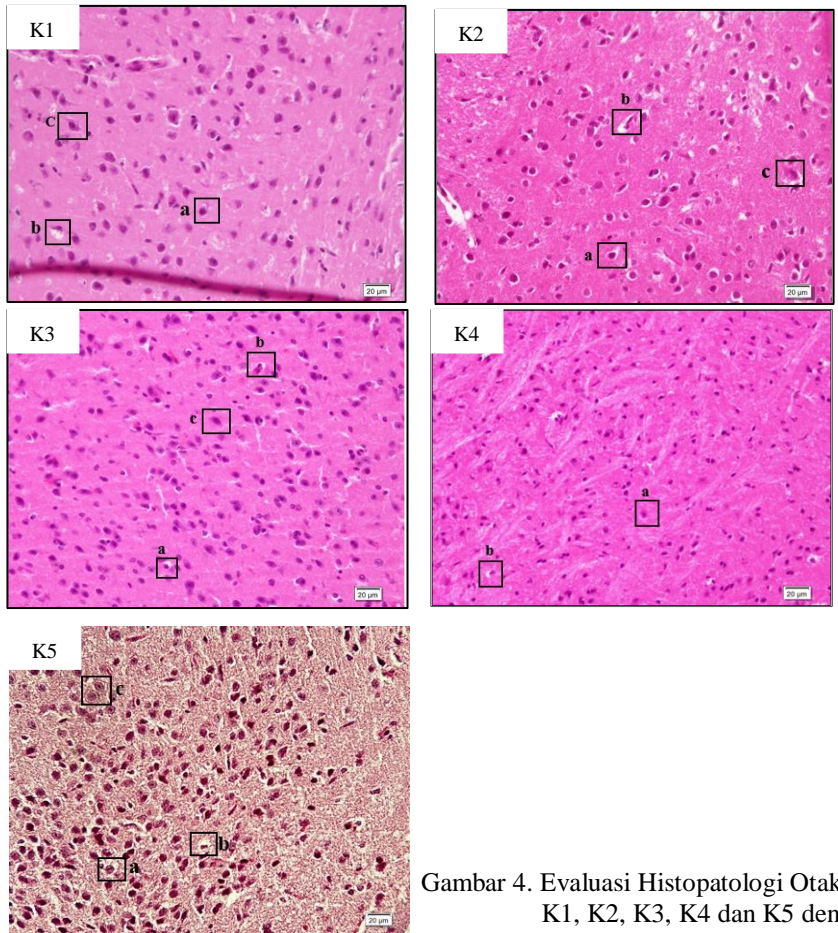
Gambar 1. Rerata Berat Badan Mencit Antar Kelompok ($P>0,05$)



Gambar 2. Rerata kadar MDA Organ Otak Mencit Antar Kelompok Perlakuan 14 Hari ($p>0,05$)



Gambar 3. Rerata Kerusakan Sel Otak Mencit Perlakuan 7 dan 14 Hari ($P<0,05$)



Gambar 4. Evaluasi Histopatologi Otak mecit
 K1, K2, K3, K4 dan K5 dengan Pewarnaan
 H-E Perbesaran 400x. Ket: (a) neuroglia
 (b) sel nekrosis tahap piknosis (c) sel piramidal