



**EFEK DEKOKTA DAUN PULUTAN (*Urena lobata*) TERHADAP
KADAR *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA)
HEPAR IKAN ZEBRA (*Danio rerio*) FASE JUVENILE YANG
DIPAPAR MALATHION KRONIK**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2021

**EFEK DEKOKTA DAUN PULUTAN (*Urena lobata*) TERHADAP
KADAR *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA)
HEPAR IKAN ZEBRA (*Danio rerio*) FASE JUVENILE YANG
DIPAPAR MALATHION KRONIK**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2021**





EFEK DEKOKTA DAUN PULUTAN (*Urena lobata*) TERHADAP KADAR *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) HEPAR IKAN ZEBRA (*Danio rerio*) FASE JUVENILE YANG DIPAPAR MALATHION KRONIK

Devi Indri Cahyani, Yoyon arif martino, Yudi Purnomo*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Malathion merupakan pestisida yang memiliki efek asetilkolinesterase inhibitor dan dimetabolisme menjadi malaoxon yang bersifat radikal bebas. Dekokta daun *U. lobata* pada beberapa studi menunjukkan efek sebagai antioksidan, tetapi penghambatan terhadap efek negatif malathion belum banyak di laporkan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *malondialdehyde* (MDA) hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion kronik.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorium dengan desain *control group post tes only*. Ikan zebra dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan pemberian dekokta daun *U. lobata* dosis 125 mg/L, 250 mg/L, 500 mg/L. kadar SOD dan MDA hepar diukur menggunakan instrumen spektrofotometer dengan panjang gelombang berturut turut 450 nm dan 532 nm. Analisa data menggunakan *One way ANOVA* dilanjutkan dengan uji LSD dengan tingkat signifikan ($p < 0,05$).

Hasil: Dekokta daun *U. lobata* pada dosis 125 mg/L, 250 mg/L, 500 mg/L menghambat penurunan kadar *superoxide dismutasae* (SOD) hepar berturut-turut 30%, 90% dan 70% dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Sedangkan kadar *malondialdehyde* (MDA) hepar diturunkan berturut-turut 40%, 60% dan 55% dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Pemberian malathion 2,5 mg/L akan meningkatkan kadar *malondialdehyde* (MDA) hepar dan menurunkan kadar *superoxide dismutasae* (SOD) hepar dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian dekokta daun *Urena lobata* menghambat penurunan kadar *superoxide dismutasae* (SOD) hepar dan menghambat peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) hepar pada *Danio rerio* yang dipapar malathion kronik.

Kata kunci : Malathion, *Urena lobata*, SOD, MDA, *Danio rerio*

EFFECTS OF DECOCTAIC LEAF PULTAN (*Urena lobata*) ON LEVELS *Superoxide Dismutase* (SOD) and *Malondialdehyde* (MDA) OF JUVENILE ZEBRA FISH (*Danio rerio*) WHICH WAS EXPOSED TO CHRONIC MALATHION

Devi Indri Cahyani, Yoyon arif martino, Yudi Purnomo*
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Malathion is a pesticide that has an acetylcholinesterase inhibitor effect and is metabolized into malaoxon which is free radical. Decoction of *U. lobata* leaves in several studies has shown effects as antioxidants, but the inhibition of the negative effects of malathion has not been reported. This study aims to prove the effect of *U. lobata* leaf decoction on levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in the liver of *Danio rerio* exposed to chronic malathion.

Method: This research was conducted in an experimental laboratory with a control group post test only. Zebrafish was divided into 2 control groups and 3 treatment groups giving decoction of *U. lobata* leaves at a dose of 125 mg / L, 250 mg / L, 500 mg / L. SOD and MDA levels of the liver were measured using a spectrophotometer with wavelengths of 450 nm and 532 nm, respectively. Data analysis using One way ANOVA followed by LSD test with a significant level ($p < 0.05$).

Result: Decoction of *U. lobata* leaves at a dose of 125 mg / L, 250 mg / L, 500 mg / L inhibited the decrease in hepatic superoxide dismutasae (SOD) levels of 30%, 90% and 70% respectively compared to the control group ($p < 0.05$). Meanwhile, the liver malondialdehyde (MDA) levels were reduced by 40%, 60% and 55% respectively compared to the control group ($p < 0.05$). Giving malathion 2.5mg / L will increase liver malondialdehyde (MDA) levels and reduce hepatic superoxide dismutasae (SOD) levels compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: *Urena lobata* leaf decoction inhibited the decrease in hepatic superoxide dismutasae (SOD) levels and inhibited the increase in hepatic malondialdehyde (MDA) levels in *Danio rerio* exposed to chronic malathion.

Keywords : Malathion, *Urena lobata*, SOD, MDA, *Danio rerio*

*Correspondence to:
Yudi Purnomo
Faculty of Medicine, University of Islam Malang
Jl. MT Haryono 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65145



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penggunaan pestisida di sektor pertanian menimbulkan permasalahan di Indonesia sebagai negara agraris. Pestisida adalah zat kimia bersifat racun yang digunakan untuk membunuh atau mengendalikan berbagai hama (Hasibuan, 2015). Insektisida sebagai kelompok pestisida dibagi menjadi beberapa golongan secara kimia antara lain organoklorin, organofosfat, pireteroid dan karbamat (Ishan, 2018). Angka penggunaan pestisida di Indonesia mencapai 20% di dunia dan pada tahun 1982-1987 terjadi peningkatan penggunaan pestisida sebesar 36% dibanding periode sebelumnya. Dampak negatif yang terjadi dari penggunaan pestisida diantaranya kasus keracunan pada polusi lingkungan, ternak, manusia dan resistensi hama. Pada tahun 2006 di kabupaten Magelang dilakukan pemeriksaan kolinesterase darah petani dan menunjukkan keracunan pestisida 99,8%, dengan rincian tingkat keracunan berat 18,2%, tingkat sedang 72,73 %, dan derajat ringan 8,9% (Priyanto, 2009).

Malathion merupakan pestisida yang banyak digunakan dalam bidang pertanian. Karakteristik dari malathion yaitu berwujud cair, tidak berwarna, lambat larut dalam air dan memiliki *Letal Dose-50* (LD-50) 1400 mg/kg (National Center for Biotechnology Information, 2019). Berdasarkan nilai LD-50, malathion memiliki toksisitas yang ringan sehingga sering digunakan dalam bidang pertanian (Hamzah, 2009). Paparan malathion masuk ke dalam tubuh melalui kulit, membran

mukosa, saluran pencernaan, mata dan sistem pernafasan (Darmono, 2006; Ishan, 2018).

Malathion memiliki mekanisme kerja utama menghambat enzim asetilkolinesterase sehingga terjadi akumulasi asetilkolin pada sistem saraf dan neuromuskular junction. Penumpukan jumlah asetilkolin pada sistem saraf menyebabkan aktivasi reseptor muskarinik dan nikotinic, sehingga menimbulkan gejala berupa mual, muntah dan hipersensitivitas (Paul *et al.*, 2015). Selain itu, malathion dapat mengaktifasi enzim adenilat siklase yang merubah adenosin trifosfat (ATP) menjadi cyclic adenosin monophosphate (cAMP). Dari proses pembentukan ATP tersebut terbentuk hasil sampingan berupa (O_2^-) anion superoksida yang bersifat radikal (Senger *et al.*, 2005).

Hepar merupakan organ detoksifikasi utama senyawa xenobiotik seperti malathion. Malathion merupakan senyawa xenobiotik di dalam tubuh yang akan dimetabolisme di hepar menjadi malaoxon oleh sitokrom P-450. Metabolisme malathion menjadi malaoxon akan menghasilkan radikal bebas yang dapat meningkatkan produksi *Reactive oxygen species* (ROS). Stres oksidatif terjadi bila pembentukan ROS yang berlebihan tanpa diimbangi dengan jumlah antioksidan yg cukup (Paul *et al.*, 2015; Mulachella, 2010). *Superoxide dismutase* (SOD) merupakan antioksidan primer enzimatis yang berfungsi mencegah terbentuknya radikal *anion superoksida* menjadi oksidan tidak reaktif. Asam lemak tidak jenuh ganda di membran sel sangat rentan terhadap senyawa radikal bebas yang dapat membentuk lipid proksida dengan produk akhir berupa *Malondialdehyde* (MDA). MDA merupakan pertanda terjadinya stres oksidatif pada jaringan akibat peroksidase lipid (Novidiyanto.,2016).

Pulutan (*Urena lobata*) adalah salah satu herbal yang mempunyai efek dalam pengobatan. Menurut data empirik, masyarakat menggunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi malaria, demam dan pendarahan (Babu *et al.*, 2016). Pada uji preklinik didapatkan bahwa herbal pulutan mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan, *scavenger* radikal bebas dan menghambat stres oksidatif (Oteiza *et al.*, 2006). Hal tersebut ditunjukkan dengan kemampuan ekstrak methanol *Urena lobata* dapat menghambat aktivitas radikal H₂O₂ dibandingkan dengan asam askorbat sebagai antioksidan standar (Hamsan *et al.*, 2017). Senyawa flavonoid seperti *quercetin* pada daun pulutan dapat berinteraksi dengan membran sel sehingga mencegah masuknya molekul asing dan dapat melindungi fungsi struktur dari membran sel (Oteiza *et al.*, 2006). Sejauh ini belum ada penelitian yang membahas potensi daun pulutan dalam menghambat kerusakan oksidatif yang disebabkan paparan malathion.

Ikan zebra (*Danio rerio*) merupakan hewan coba yang banyak digunakan untuk penelitian bidang biomedis. Secara genetik menunjukkan bahwa 69% ikan zebra (*Danio rerio*) memiliki kemiripan dengan gen manusia pada sistem kardiovaskuler, sistem syaraf dan sistem pencernaan (Howe *et al.*, 2013). Keunggulan lainnya Ikan zebra (*Danio rerio*) yakni telah digunakan sebagai organisme model untuk pengembangan berbagai penyakit, neurobiologi dan pengembangan genetika. Ikan zebra (*Danio rerio*) dapat digunakan juga untuk penelitian fisiologi karena memiliki struktur anatomi dan fisiologis yang sama dengan makhluk vertebrata lainnya (Goldsmith & Jobin, 2012). Fase *Juvenile* merupakan fase dimana ikan zebra (*Danio rerio*) mengalami pertumbuhan yang pesat dan rentan terhadap senyawa xenobiotik karena enzim-enzim pemetabolisme belum berkembang secara

sempurna, sehingga menyebabkan senyawa xenobiotik tetap aktif (Parichy *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai efek dekokta daun pulutan *Urena lobata* terhadap kadar *Superoxide dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) hepar ikan zebra (*Danio rerio*) fase *juvenile* yang dipapar malathion secara keronik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah dekokta daun (*Urena lobata*) menghambat penurunan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) jaringan hepar *D. rerio* fase *juvenile* yang dipapar pestisida malathion secara kronik?
2. Apakah dekokta daun (*Urena lobata*) menghambat peningkatan kadar *Malondialdehyde* (MDA) jaringan hepar *D. rerio* fase *juvenile* yang dipapar pestisida malathion secara kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan efek dekokta daun pulutan (*Urena lobata*) terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) jaringan hepar *D. rerio* fase *juvenile* yang dipapar pestisida malathion secara kronik.
2. Membuktikan efek dekokta daun pulutan (*Urena lobata*) terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) jaringan hepar *D. rerio* fase *juvenile* yang dipapar pestisida malathion secara kronik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Teoritis

Memberikan landasan ilmiah mengenai pemberian dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *malondialdehyde* (MDA) hepar *D. rerio* fase *juvenile* yang dipapar malathion secara kronis.

1.4.2 Praktis

Sebagai acuan dasar pemberian dosis ekstrak daun pulutan terhadap individu yang mengalami paparan pestisida malathion secara kronis.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian dekokta daun (*Urena lobata*) dapat meningkatkan kadar *Superoxide dismutase* (SOD) hepar ikan zebra (*Danio rerio*) fase juvenile yang dipapar malathion kronik dengan dosis paling kuat 250 mg/L.
2. Pemberian dekokta daun (*Urena lobata*) dapat menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) hepar ikan zebra (*Danio rerio*) fase juvenile yang dipapar malathion secara kronik dengan dosis paling kuat 250 mg/L.

1.2 Saran

Perlu dilakukan adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek dekokta daun *Urena lobata* terhadap organisme dengan tingkatan lebih tinggi yang dipapar malathion secara kronik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdalla, F. Andrea, C. Lucian, F. R, Schamartz. Noodin, A. Shayev, G. 2013. *Neuroprotective effect of quercetin and acetylcholinesterase activities in cerebral corte rat model*. Moll Cell Biochem. 381:1-8.
- American Societey of Health-System Pharmacists. 2016. Drug Information 2016. Bethesda, MD.2016, p. 3538.
- Arief, Sjamsul. 2006. Radikal Bebas, Bagian / SMF Ilmu kesehatan anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. (onlain). <http://www.siumed.edu.dkung2/crr/crguide.htm>.diakses 6 november 2019.
- Arkhaesi, Nahwa. 2008. Tesis: *Kadar malondialdehyde (MDA) serum sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorium*. Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Avdesh, A., Chen, M., Martin-iverson, M. T., Mondal, A., Ong, D., Rainey-smith, S., Taddei, K., Lardelli, M., Groth, D. M., Verdile, G., & Martins, R. N. (2012). Regular Care and Maintenance of a Zebrafish (*Danio rerio*) Laboratory : An Introduction. *Journal of Visualized Experiments*, 69, 1–8. <https://doi.org/10.3791/4196>.
- Ayala et.al. 2014. *Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-nonenal*. Hindawi Publishing Corporation.
- Azadmanesh, Jahaun dan Gloria E.O. Borgstahl. 2018. *A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase*. Volume 7. Issue 2. MDPI.
- Babu SS, Dasari BM, Shaik LA. 2015. *A pharmacological review of Urena lobate plant*. Volume 9. Asian Journalog Pharmaceutical and Clinical Research.
- Bakrun, M.I.M. 2016. *Efek Minyak Atsiri Daun Sirsak (Annona muricata Lin) pada kadar LDL (Low Density Lipoprotein) dan HDL (high Density Lipoprotein) Serum Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Rimfamissin*. Malang: Universitas Islam Malang. Skripsi.
- Banaee, M., Sureda, A., Shahaf, S., & Fazilat, N. (2015). *Protective Effects of Silymarin Extract on Malthion-Induced Zebra Cichlid Protective Effects*

- of Silymarin Extract on Malthion Induced Zebra Cichlid (Cichlasoma Nigrofasciatum) Hepatotoxicity. Iranian Journal of Toxicology, 9(28), 1239–1246.*
- Bingham, E. Cohrsen, B. Powell, C.H. 2001. *Patty's Toxicology Volumes 1-9* 5th ed. John Wiley & Sons. New York, N.Y., 7: 867.
- Bonner, M. R. Coble, J. Blair, A. Laura E. Freeman, B. Hoppin, J. A. Sandler, D. P. Alavanja, M. C.R. 2007. *Malathion Exposure and The Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. American Journal of Epidemiologi, 166(9): 1023-1034, <https://doi.org/10.1093/aje/kwm183>.*
- Buratti, F. M. 2004. *Malathion Bioactivation in The Human Liver: The contribution of Different Cytochrome P450 Isoforms. Drug Metabolism and Dispositon, 33(3), 295-302. doi:10.1124/dmd.104.001693.*
- Capeyron, C. Julie., B. Eric., P. Jean., MR. Piere., L.L Claude, D. Benard, 2002, *A die cholestrol and deflcient in vite incudes lipid peroxidation but does not enhace antioxidant enzyme expression in rat liver, jnurt. Biochem. 13:296 301.*
- Choi J, Roche E, Caquet T. 1999. *Characterization Of Superoxide Dismutase Activity in Chironomus Riparius Mg. (Diptera, Chironomidae) Larvae A Potential Biomarker. Comparative Biochemistry and Physiology Part C. 124: 73-81.*
- Cook, L.W., Barbara L., Christopher P. *the pesticide malathion reduces survival and growth in developing Zebrafish. Environmental toxicology and chemistry. 2015; 24 (7):1745-50*
- Darmono. 2016. *Toksisitas pestisida. www.geocities.com/farm_forensik/Toksikologi/Pestisida.doc. Diakses pada tanggal 27 Februari 2019 pukul 09.45 WIB.*
- Dixa Singh dan Vimal Singh. 2014. *Urena lobata: A green source of antioxidant. Journal of Plant Sciences. Volume 2. Issu 6.*
- Fukai T dan Yshio-fukai M. 2011. *Superoxide dismutase: role in redox signaling, vascular function, and disease. Volume 15. Issue 6.*
- Goldsmith JR & Jobin C. 2012. *Think small: Zebrafish as a model human system pathology. Journal of biomedicine and biotechnology. Pages: 1-12.*

- Hamsan, H., Ho, Y. Bin, Zaidon, S. Z., Hashim, Z., Saari, N., & Karami, A. 2017. *Occurrence of commonly used pesticides in personal air samples and their associated health risk among paddy farmers*. Science of the Total Environment, 603–604,381–389
- Hamzah, A. H. 2009. *Tracer Pathway dari Insektisida Malathion dan Pengaruhnya Terhadap Organ Hati dan Otak Tikus*. Makara, Kesehatan. 13(12) :69-73.
- Hasibuan R. 2015. *Insektisida Organik Sintetik dan Biorasional*. Bandar Lampung: Plantaxia. Pp 8-72.
- Holtzman, N.G., lovine, M.K., Liang, J.O., Morris, J. 2016. Learning to Fish with Genetics. *A Primer on the Vertebrate Model Danio rerio*, Genetics Volume 203. Issue 3. Society of America.
- Howe, K., Clark, M.D., Torroja, C.F., Torrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., Collins, J.E., Humphray, S., McLaren, K., Matthews, L., et al. 2013. *The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome*. Page: 498-530.
- Hudayya, Abdi dan Hadis Jayanti. 2012. *Pengelompokan pestisida berdasarkan cara kerjanya (Mode of Action)*. Lembang: Yayasan Bina Tani Sejahtera.
- Ishan Y., Pandya, Dr. 2018. *Pesticides and their applications in agriculture*. Volume 2. Issue 2. Pages: 894-900. Asian Journal of Applied Science and Technology (AJAST).
- Islam, M., & Uddin, M. (2017). *A revision on Urena lobata L*. International Journal of Medicine, 5(1), 126. <https://doi.org/10.14419/ijm.v5i1.752571-83>.
- Kocaba, M. Kutluyer, F. Benzer, F. and Eri, M. 2017. *Malathion-induced spermatozoal oxidative damage and alterations in sperm quality of endangered trout Salmo coruhensis*. Environ Scipollut Res. P.1-6.
- Kurniasih, dkk. 2015. *Potensi Daun Sirsak (Annona muricata linn), Daun Binahong (Anredera cordifolia (Ten) Steenis) dan Daun Benalu Mangga*.
- Lissy K.P., Simon T.K., Lathab M.S. *Antioxidant potential of Sida retusa, Urena lobata, and Triumphetta rhomboidea*. Sci. Life. 2006; **25**: 10-15.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. 2010. *Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health*. Pharmacognosy reviews. 4(8): 118-126. doi: 10.4103/0973-7847.70902.

- Marks, Dawn.B., Marks, Allan. D., Smith, Collen.M., 2000. Basic medical biochemistry: a clinical approach, Suyono, Joko (Editor), 1996. Williams & Wilkins. Pedit, Brahm.U.(Penerjemah).1996. Biokimia Kedokteran Dasar. Edisi pertama. EGC. Jakarta
- Mathappan R, Umachigi SP, Prasanth VV. 2013. *Wound healing activity of the methanolic extract of urena lobata linn*. Int J Pharm Chem Sci; 2(2):793-800.
- Mindukshev, I. V. Skverchinskaya, E. A Khmelevskoy, D. A. Dobrylko, I. A., & Goncharov, N.V. (2019). *Acetylcholinesterase Inhibitor Paraoxon Intensifies Oxidative Stress Induced in Rat Erythrocytes In Vitro*. Biochemistry (Moscow), SiplementSeries A: Membrane and Cell Biology, 13(1): 85-91.doi:10.1134/s1990747819010070.
- Mohammad, N., Abidin, E. Z., How, V., Praveena, S. M., & Hashim, Z. 2018. *Pesticide management approach towards protecting the safety and health of farmers in Southeast Asia*. Reviews on Environmental Health, 33(2), 123–134. <https://doi.org/10.1515/reveh-2017-0019>.
- Mulachella, F.F. 2010. *Toksistas Pestisida Organophosphat dan penanganannya*. <http://www.faikshare.com>. Diakses pada tanggal 17 April 2019.
- Musyarifah, Z., & Agus, S. (2018). *Proses Fiksasi pada Pemeriksaan Histopatologik*. Jurnal Kesehatan Andalas, 7(3), 443–453.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Malathion, CID=4004, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4004> (accessed on Apr. 5, 2019).
- Novidiyanto., Arta farmawati., Lily Arsanti Lestari. 2016. *Pengaruh pemberian kecambah kacang hijau (Phaseolus radiatus (L.)) terhadap kadar malondealdehyde (MDA) plasma dan jaringan hati tikus Sprague dawley yang diberi pakan lemak tinggi*. Volume 13. Nomor 2. Jurnal Gizi Klinik Indonesia.
- Omonkhua, A., & Onoagbe, I. (2007). *Effects of Irvingia grandifolia, Urena lobata and Carica papaya on the Oxidative Status of Normal Rabbits*. The Internet Journal of Nutrition and Wellness, 6(2), 1–11.

- Oteiza, P.I., Erlejman, A.G.1., Verstraeten, S.V.1., Keen, C.L., & Fraga, C. 2005. *Flavonoid Membrane Interaction: A Protective Role of Flavonoids at the Membrane Surface*. Volume 12. Issue 1. Pages: 19-25. Journal of Clinical & Developmental Immunology.
- Parichy, D.M., Elizondo, M.R., Mills, M.G., Gordon, T.N., & Engeszer, R. E. 2009. *Noemal table of postembryonic zebrafish development: staging by externally visible anatomy of the living fish*. Developmental dynamic : an official publication of the American Association og Anatomists. 238(12): 2975-3015. doi:10.1002/dvdy.22113
- Paul B. Tchounwou, Anita K. Patlolla, Clement G. Yedjou & Pamela D. Moore. 2015. *Environmental Exposure and Health Effects Associated with Malathion Toxicity*.
- Prijanto, teguh budi. 2009. *Analisis Faktor Risiko Keracunan Pestisida Organofosfat Pada Keluarga Petani Hortikultura Di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang*.
- Purnomo, Y., Djoko Wahono S., Sutiman B.S., Mochamad Aris W. *Anti-diabetic potential of Urena lobate leaf extract throught inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity*. Asian Pac J Trop Biomed. 2015; 5(8): 645-649.
- Putra, R., et al., 2018.,2(1):64-69. *Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar Superoksida Dismutase Serum Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Diabetes Melitus*
- Rahmawati, G., et al., 2014. *Aktivitas Superoksida Dismutase Tikus Diabetes Yang Diberikan Ekstrak Batang Kapulaga Dan Glibenklamid*. Scripta Biologica, 1(3):197-201
- Reddy, P. B. (2017). *Evaluation Of Malathion Induced Oxidative Stress In Tilapia*. Trends in Fisheries Research, 6(3), 20–25.
- Reynertson, K.A. 2007. *Phytochemical Analisis of Bioactive Constituens From Edible Myrtaceae Fruit*. Dissertation, The City University of New York. New York.
- Roudatul, munawwaroh. 2019. *Efek Dekokta Daun Pulutan (Urena lobata) Terhadap Kadar Superoxide dismutase (SOD) dan Malondialdehyde*

(MDA) Hepar Ikan Zebra *Danio rerio* fase Dewasa yang dipapar malathon Secara kronik.

- Safar, R. Parasitologi Kedokteran. Bandung: CV. Yrama Widya. 2010.
- Sayuti, K., Yenrina, R., 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Padang : Andalas University Press.
- Schneider C.D. dan Alvaro R.O. 2004. *Oxygen free radicals and exercise: mechanism of synthesis and application to the physical training*. Rev Bras Med Esporte Vol. 10 No.4.
- Senger, M.R., Rico, E. P., De Bem Arizi, M., Rosemberg, D. B., Dias, R. D., Bogo, M. R., dan Bonam, C.D. 2005. *Carbofuran and malathion inhibit nucleotide hydrolysis in zebrafish (Danio rerio) brain membranes*. Toxicology, 212(2-3), 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.04.007>.
- Setiawan, B. dan Suhartono, E. 2007. *Peroksidasi Lipid dan Penyakit Terkait Stres Oksidatif Pada Bayi Prematur*. Majalah kedokteran indonesia, Volume 57 No. 1, Januari 2007.
- Singleman C, Holtzman NG. 2014. *Growth and Maturation in the Zebrafish, Danio Rerio: A Staging Tool for Teaching and Research*. Zebrafish. 11(4):396-406.
- Skibola, Christine F and Martyn T smith. 2000. *Potential health impact of Excessive 999 Flavonoid Intake*. Volume 29. Page: 375-383. Elsevier.
- Sodhi, S., Sharma, A., Brar, A. P. S., Brar, R. S. 2008. *Effect of α tocopherol and selenium on antioxidant status, lipid peroxidation and hepatopathy induced by malathion in chicks*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 90(2): 82-86. doi:10.1016/j.pestbp.2007.08.002.
- Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., and Smith, C. *The behaviour and ecology of the zebrafish, Danio rerio*. Volume 83. Issue 1. Cambridge Philosophical Society.
- Swastika, A.P.A. 2013. *Kadar Malondialdehyde (MDA) Pada Abortus Inkomplit Lebih Tinggi Dibandingkan Kehamilan Normal*. Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana. Denpasar. TESIS

- Tchounwou, P. B., Patlolla, A. K., Yedjou, C. G. and Moore, P.D. 2015. *Environmental Exposure and Health Effects Associated with Malathion Toxicity and Hazard of Agrochemicals*. pp:
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>.
- Widono, T., dkk. 2001. *Uji Peredam Radikal Bebas Terhadap DPPH dari Ekstrak Kulit Buah dan Biji Anggur (Vitisvinivera L)*. Probolinggo biru dan bali, Artocarpus Media Pharmaceutika Indonesia.
- Winarsi, Hery. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius, Halaman: 189 190.
- Wudianto R. 2001. *Petunjuk penggunaan pestisida*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Wulandari, R., Utami, P. I., & Hartanti, D. (2009). *Penapisan fitokimia dan uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol herba pulutan (Urena Lobata Linn.)*. Fakultas Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Volume 06 Nomor 1 [//doi.org/10.30595/pharmacy.v6i01.396](https://doi.org/10.30595/pharmacy.v6i01.396)
- Yuniarto, A., Sukandar, E. Y., Fidrianny, I., & Adnyana, I. K. 2017. *Aplikasi Zebrafish (Danio rerio) pada Beberapa Model Penyakit Eksperimental*, 1(3), 1–11.
- Zainuri, Masagus dan Septelia Inawati Wanandi. 2012. *Aktifitas spesifik manganese superoxide dismutase (MnSOD) dan katalase pada hati tikus yang diinduksi hipoksia sistemik: hubungannya dengan kerusakan oksidatif*. Volume 22. Nomor

