

EFEK DEKOKTA DAUN *Urena lobata* TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA) OTAK DAN KECEPATAN BERENANG IKAN ZEBRA *Danio rerio* DEWASA YANG DIPAPAR MALATHION KRONIS

Aulia Rachman Andy Satria*, Nugroho Wibisono **, Yudi Purnomo**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

e-mail: Andysatria96@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Malathion adalah pestisida yang memiliki efek *acetylcholinesterase inhibitor* dan radikal bebas yang dapat mempengaruhi sistem saraf. Dekokta daun *Urena lobata* memiliki potensi sebagai antioksidan dan antikolinergik. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh dekokta daun *Urena lobata* terhadap kadar malondialdehyde (MDA) otak dan kecepatan berenang *Danio rerio* yang dipapar malathion kronis.

Metode: Eksperimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain *control group post-test only* menggunakan *Danio rerio* usia >4 bulan dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Paparan malathion diberikan selama 40 hari pada semua kelompok kecuali kontrol negatif. Dekokta daun *Urena lobata* diberikan pada P1 (125 mg/l), P2 (250 mg/l), dan P3 (500 mg/l). Kadar MDA diukur dengan Colorimetric Assay Kit *Thiobarbituric Acid* (TBA) dan kecepatan berenang diamati dengan software tracker. Analisa data menggunakan *one way ANOVA* dan *LSD* dengan tingkat signifikasi $p < 0,05$.

Hasil: Dekokta daun *Urena lobata* pada dosis 125mg/l, 250mg/l dan 500mg/l menghambat peningkatan kadar MDA otak berturut-turut sekitar 40%, 70% dan 60% dan menghambat penurunan kecepatan berenang secara berturut-turut sekitar 40%, 60%, 20% dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$). Dosis terapi *Urena lobata* terbaik untuk menghambat peningkatan kadar MDA dan menghambat penurunan kecepatan berenang yaitu 250 mg/l.

Kesimpulan: Dekokta daun *Urena lobata* menghambat peningkatan kadar MDA otak dan penurunan kecepatan berenang pada *Danio rerio* yang dipapar malathion kronis.

Kata Kunci: *Urena lobata*, malathion, MDA, kecepatan berenang, *danio rerio*, kronik

EFFECT OF *Urena lobata* WATER EXTRACT ON BRAIN MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVEL AND SWIMMING SPEED CHANGES IN ADULT ZEBRA FISH *Danio rerio* EXPOSED MALATHION CHRONICALLY

Aulia Rachman Andy Satria*, Nugroho Wibisono **, Yudi Purnomo**

*Student of Faculty of Medicine, Islamic Malang University

** Lecturers of Faculty of Medicine, Islamic Malang University

e-mail: Andysatria96@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Malathion is a pesticide which has the effect of *acetylcholinesterase inhibitors* and free radicals which can damage nervous system. *Urena lobata* water extract has potential as an antioxidant and anti-cholinergic. This study aims to prove the effect of *Urena lobata* water extract on brain malondialdehyde (MDA) levels and swimming speed changes in the *adult Danio rerio* exposed to chronic malathion.

Method: Experimental laboratory *in vivo* with post test only control group design using *Danio rerio* aged >4 months divided into 2 control groups and 3 treatment groups. Malathion exposure was given for 40 days to all groups except negative control. *Urena lobata* leaf water extract is given at P1 (125 mg/l), P2 (250 mg/l), and P3 (500 mg/l). MDA levels are observed with MDA Colorimetric Assay Kit *Thiobarbituric Acid* (TBA) and swimming speed changes were observed with software tracker. Data analysis using *one way ANOVA* and *LSD* with a significance level of $p < 0.05$.

Result: *Urena lobata* water extract at doses of 125mg/l, 250mg/l, and 500mg/l inhibited increase of MDA levels by approximately 40%, 70%, and 60% and significantly inhibited decrease of swimming speed changes about 40%, 60%, 20% compared to positive control ($p < 0.05$). The best therapeutic dose of *Urena lobata* to inhibit the increase in MDA levels and inhibit decrease in swimming speed is 250 mg / l.

Conclusion: *Urena lobata* water extract inhibited increase of brain MDA levels and decrease of swimming speed changes in the *Danio rerio* exposed to malathion chronically.

Keywords: *Urena lobata*, malathion, MDA, swimming speed changes, *danio rerio*, chronic

PENDAHULUAN

Malathion adalah jenis pestisida organosfosfat yang memiliki nilai *Lethal Dose* - 50 (LD_{50}) 1,400 mg/kg^{1,2} sehingga banyak digunakan pada sektor pertanian. Malathion masuk ke tubuh melalui saluran pernafasan, absorpsi melalui kulit, dan melalui makanan yang terkontaminasi². Mekanisme kerja utama Malathion menghambat aktivitas asetilkolinesterase sehingga terjadi akumulasi asetilkolin pada post sinaps. Akumulasi dan overstimulasi asetilkolin pada reseptornya akan menimbulkan kontraksi yang terus menerus pada otot skeletal, yang mengakibatkan kejang dan paralisis otot. Efek Malathion yang lain juga akan menimbulkan depresi saluran nafas, bradikardi, diare, dan koma¹. Otak merupakan organ SSP yang menjadi target pestisida Malathion. Dalam tubuh, Malathion akan dimetabolisme oleh enzim sitokrom p450 menjadi *malaoxon* dan produk samping *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang bersifat radikal³. Malaoxon memiliki efek seperti senyawa induknya yaitu Malathion, sedangkan ROS akan menimbulkan kondisi stress dan kerusakan oksidatif pada sel tubuh. Kondisi stress oksidatif akan menimbulkan peroksidasi lipid dari membrane sel yang ditandai dengan peningkatan kadar *Malondialdehyde* (MDA) jaringan⁴. Kerusakan struktur pada sel otak akan mempengaruhi fungsinya yang penting untuk pengendalian aktivitas sensorik maupun motorik. Gangguan aktivitas motorik biasanya ditandai dengan perubahan motilitas atau aktivitas fisik³.

Daun pulutan merupakan salah satu herbal yang memiliki potensi terapi. Pada masyarakat suku Dayak di Indonesia ekstrak dari daun pulutan sering digunakan untuk mengobati penyakit seperti rematik dan sebagai obat penenang⁵. Pada uji preklinik ekstrak methanol daun Pulutan menunjukkan efek memperbaiki metabolisme tubuh serta menghambat kerusakan sel akibat radikal bebas⁶. Selain itu pada penelitian sebelumnya, daun Pulutan memiliki efek antibakterial. Hal ini ditunjukkan dengan isolasi 3 senyawa yaitu Kaempferol, quercetin, dan tilirosida yang menunjukkan aktivitas antimikroba kuat terhadap *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Klebsiella pneumonia*⁷. Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian tentang ekstrak daun pulutan untuk menghambat gangguan SSP akibat paparan Malathion sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Ikan zebra (*Danio rerio*) adalah salah satu jenis ikan yang dapat digunakan dalam penelitian di bidang kesehatan. Keunggulan dari penggunaan ikan zebra antara lain mudah dipelihara, mekanisme adaptasi terhadap lingkungan, pola sirkadian dan berbagai macam mekanisme adaptasi lainnya. Secara genetika, ikan zebra juga memiliki persamaan gen yang menyerupai manusia sehingga dapat digunakan sebagai model penelitian pada manusia⁸. Hal ini

didukung dari penelitian sebelumnya yang menggunakan ikan zebra sebagai hewan coba untuk melihat fungsi motorik ikan zebra yang diinduksi menggunakan senyawa *pentilenetrazol*⁹. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk uji efikasi dekokta daun pulutan (*Urena lobata*) terhadap kecepatan berenang dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) ikan zebra (*Danio rerio*) fase dewasa yang dipapar pestisida malathion secara kronik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain *control group post-test only*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, pada bulan Februari hingga April 2019. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 1074-KEP-UB tahun 2019.

Pemeliharaan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan hewan coba ikan *Danio rerio* fase dewasa (usia >4 bulan) yang telah disertifikasi oleh Fakultas Perikanan dan Kelautan Universitas Airlangga dengan nomor 005/ULMKILP/UA.FPK/03/2019. *Danio rerio* dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, positif, P1, P2, P3. *Danio rerio* diberi pencahayaan 14 jam terang dan 10 jam gelap, suhu air sekitar 26°C, dan dipasang aerator. Pemberian pakan pada hewan coba dilakukan setiap hari sekali dengan dosis pemberian 4% BB/hari

Pemberian Malathion

Malathion *Rider*® 500 g/l diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 5 mg/l dan dipaparkan selama 40 hari pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Dosis mengacu pada penelitian Cook *et al.* (2005) dengan sedikit modifikasi¹⁰.

Pembuatan Dekokta Daun *Urena lobata*

Simplisia daun *Urena lobata* yang telah disertifikasi dari UPT Balai Materia Medika, Batu, Jawa Timur dengan nomor 074/096A/102.7/2019. Simplisia *Urena lobata* seberat 5g dimasukkan ke dalam panci dekok berisi 500 ml air yang sudah dipanaskan pada suhu 90°C selama 30 menit. Setelah dingin dekokta diperas ke dalam labu Erlenmeyer. Kemudian diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 125 mg/l, 250 mg/l, dan 500 mg/l. Penentuan dosis berdasarkan dari penelitian Purnomo *et al.* (2015) dengan sedikit perubahan¹¹.

Pengukuran Kecepatan Berenang Ikan Zebra

Pengukuran dilakukan setelah perlakuan 40 hari. Kemudian ikan zebra dipindahkan dalam aquarium pengamatan kecepatan berenang dan dilakukan perekaman menggunakan kamera selama 1 menit untuk setiap hewan coba dalam setiap kelompok. Video kemudian dianalisa dengan software tracker untuk melihat perubahan

yang terjadi. Perubahan kecepatan berenang dihitung dalam satuan cm/detik.

Pembedahan dan Preparasi Organ Otak Ikan Zebra

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara pembedahan. Pertama, ikan akan dibiarkan di lingkungan terbuka hingga hilang kesadaran. Selanjutnya ikan dibedah kemudian diambil organ otaknya, kemudian dicuci dengan menggunakan larutan PBS.

Pengujian Kadar Malondialdehyde (MDA) Otak

Organ otak ditimbang dan direduksi ukuran partikelnya lalu disentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit. Ambil 0,1 mL dari sampel. Kemudian tambahkan 0,1 clarificant, 3,0 acid reagen dan 1,0 chromogenic agent. Campurkan komponen tersebut lalu inkubasi pada suhu 95°C pada water bath selama 40 menit. Dinginkan setelah inkubasi lalu sentrifugasi dengan kecepatan 3.100 *gravitasi* selama 10 menit. Ambil supernatant yang telah terbentuk kemudian untuk melihat nilai absorbansi pada panjang gelombang 532 nm.

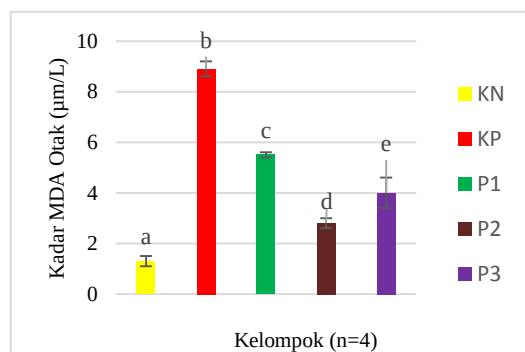
Analisa Data

Data yang dinyatakan normal dan homogen dianalisa dengan *One Way Analysis of Varian*, dilanjutkan dengan *Post Hoc test* yaitu *Least Significance Different* untuk menentukan perbedaan antar kelompok perlakuan. Data dinyatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Efek Dekokta Daun *Urena lobata* Terhadap Kadar MDA Otak *Danio rerio* yang Dipapar Malathion Kronis

Efek Dekokta daun *Urena lobata* terhadap kadar malondialdehyde Otak *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronis dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Histogram Efek dekokta daun *Urena lobata* terhadap kadar malondialdehyde otak *Danio rerio* dewasa yang dipapar Malathion secara kronik

Keterangan:

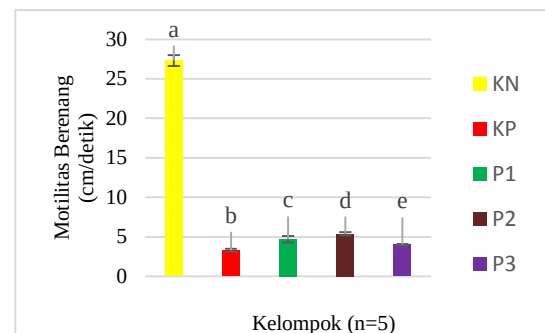
a,b,c,.....: notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Pemberian dekokta daun *Urena lobata* dosis 125 mg/l, 250 mg/l, dan 500 mg/l

menghambat peningkatan kadar malondialdehyde otak *Danio rerio* yang dipapar malathion kronis berturut-turut sekitar 40%, 70%, dan 60% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Pemberian dekokta daun pulutan dari dosis 250 mg/l lebih kuat menghambat dibanding dosis 125 mg/l dan dosis 500 mg/l. Pemberian malathion dapat meningkatkan kadar MDA otak sekitar 6 kali dibandingkan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$).

Efek Dekokta Daun *Urena lobata* Terhadap Kecepatan Berenang *Danio rerio* yang Dipapar Malathion Kronis

Efek Dekokta daun *Urena lobata* terhadap Kecepatan berenang *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronis dapat dilihat pada gambar 2



Gambar 2. Histogram Efek dekokta daun *Urena lobata* terhadap Kecepatan berenang *Danio rerio* dewasa yang dipapar Malathion secara kronik

Keterangan:

a,b,c,.....: notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Pemberian dekokta daun *Urena lobata* dosis 125 mg/l, 250 mg/l, dan 500 mg/l menghambat penurunan kecepatan berenang *Danio rerio* yang dipapar malathion kronis berturut-turut sekitar 40%, 60%, dan 20% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Dekokta daun *Urena lobata* dosis 250 mg/l meningkatkan kecepatan berenang lebih tinggi daripada pemberian dosis 125 mg/l dan 500 mg/l. Pemberian malathion dapat menurunkan kecepatan berenang sebesar 90% dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Efek Paparan Malathion Secara Kronik Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Otak dan Kecepatan Berenang *Danio rerio*

Paparan malathion secara kronik pada ikan zebra fase dewasa meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kecepatan berenang. Efek tersebut diduga karena sifat malathion sebagai *acetylcholinesterase inhibitor* dan hasil metabolismenya berupa radikal bebas¹².

Malathion akan mengalami bioaktivasi di hepar dan dioksidasi oleh sitokrom P-450 menjadi malaoxon dan menghasilkan produk samping radikal bebas. Malaoxon merupakan senyawa yang bersifat sebagai asetilkolinesterase inhibitor (AChEIs). AChEIs akan menyebabkan konsentrasi asetilkolin meningkat pada reseptor nikotinik¹³. Overstimulasi pada reseptor nikotinik akan menyebabkan kontraksi berlebihan pada otot skeletal. Kontraksi otot yang berlangsung lama akan menyebabkan kondisi kelelahan pada otot skeletal sehingga menyebabkan penurunan kecepatan berenang.

Peningkatan radikal bebas akan berdampak pada sistem saraf terutama pada axon, myelin, dan neuron sehingga terjadi axonopathy, demyelinasi dan neuropathy¹⁴. Hal ini menyebabkan gangguan transmisi sinyal dan rusaknya sel saraf. Apabila terjadinya kerusakan sel saraf, maka terjadi gangguan pada fungsi motorik sehingga koordinasi gerak akan terganggu mengakibatkan penurunan kecepatan berenang¹⁵. Selain itu peningkatan radikal bebas juga akan menyebabkan kerusakan oksidatif melalui stress oksidatif yang menimbulkan peroksidasi lipid membran. Peroksidasi lipid membran berasal dari reaksi radikal bebas dengan SOD yang menghasilkan H_2O_2 ¹⁶. H_2O_2 akan bereaksi dengan ion Fe dan Cu^{2+} membentuk radikal bebas hidroksil yang sangat reaktif terhadap *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA). Hal tersebut menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa aldehid yang memiliki daya perusak yang tinggi terhadap sel sel tubuh sehingga kadar MDA meningkat^{17,18}.

Efek Dekokta Daun *Urena lobata* Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Otak *Danio rerio* dewasa yang Dipapar Malathion Kronik

Pemberian dekokta daun *Urena lobata* menghambat peningkatan kadar MDA. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kandungan zat aktif *Urena lobata* yang berperan sebagai antioksidan¹⁹.

Dekokta daun *Urena lobata* mengandung zat aktif *Kaempferol*, *rutin*, *quercetin*, *afzelin*, *astragalin*, *Tilirosida*, *kaempferol 3-O-β-D-glikopirosida-7-O-α-L-rhamnosida*, *Kaempferol-7-O-α-L-rhamnosida*, *kaempferol-7-O-α-L-rhamnosida-4'-O-β-D-glikopirosida*, dan *crenulosida*^{19,20,21}. Senyawa quercetin merupakan salah satu flavonoid dengan kandungan antioksidan tertinggi serta mampu memodulasi ekspresi berbagai enzim antioksidan seperti katalase dan superoksida dismutase, dan meningkatkan kadar glutathione intraseluler²². Mekanisme kerja senyawa tersebut sebagai antioksidan dengan cara mendonorkan atom hidrogen kepada anion superoksida. Reaksi ini menghasilkan senyawa baru yang lebih stabil sehingga menghambat peroksidasi lipid dan menurunkan kadar MDA^{17,22}.

Pemberian dekokta pada dosis 125 mg/l memiliki efek penghambatan lebih rendah dibandingkan dosis 250 mg/l. Hal ini sesuai dengan teori dosis dan efek dalam farmakologis, karena dosis yang diberikan lebih rendah sehingga efek yang diberikan lebih rendah dibandingkan dosis 250 mg/l dalam menghambat malathion dalam menimbulkan kerusakan pada membran sel jaringan otak. Pada dekokta 250 mg/l mampu menghambat penurunan kadar MDA lebih kuat dibandingkan dosis 500 mg/l. Hal tersebut diduga pada dosis 500 mg/l kandungan flavonoid dalam dekokta daun pulutan mengalami autooksidasi menjadi radikal bebas seperti radikal hidroksil ($OH^{\cdot}$) dan peroksil sehingga menyebabkan kerusakan membran sel. Hal ini juga didukung oleh temuan penelitian yang dilakukan oleh Munawwaroh tahun 2019 (Unpublish) pada ikan zebra (*Danio rerio*) dewasa yang dipapar malathion secara kronik bahwa pada pemberian dekokta daun pulutan dosis 250 mg/l menghambat peningkatan kadar MDA lebih kuat dibandingkan dengan dosis 500mg/l²³. Disamping itu paparan kronik selama 40 hari diduga juga mempengaruhi derajat toksisitas suatu substansi xenobiotik²⁴.

MDA merupakan marker kerusakan oksidatif yang pembentukannya terdiri dari 3 fase, yang pertama yaitu inisiasi tahap ini diawali oleh Asam lemak tak jenuh ganda atau yang dapat pula disebut *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) pada tahap inisiasi akan memberikan atom hidrogennya pada molekul radikal yaitu *hydroxyl radical* ($OH^{\cdot}$)¹⁷. Reaksi tersebut akan menjadikan kondisi lipid radikal (L $^{\cdot}$). *Hydroxyl radical* ($OH^{\cdot}$) yang bereaksi dengan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) merupakan hasil dari reaksi antara hidrogen peroksida (H_2O_2) dengan besi (Fe^{2+}) yang disebut reaksi fenton. Selanjutnya tahap kedua adalah propagasi, lipid radikal akan bereaksi dengan oksigen dan membentuk *peroxyl radical*. *Peroxyl radical* dapat mengoksidasi atom hidrogen lemak lain hingga menghasilkan lipid radikal lainnya²⁵. Reaksi tersebut membentuk hidroperoksida lipid. Fase terakhir dari peroksidasi lipid adalah terminasi. Pada proses ini hidroperoksida lipid akan menghasilkan 3 produk yakni *Malondialdehyde*, *4-hydroxy-2-alkenals* dan *2-alkenals*²⁵.

Efek Dekokta Daun *Urena lobata* Terhadap Kecepatan Berenang *Danio rerio* dewasa yang Dipapar Malathion Kronik

Pemberian dekokta daun *Urena lobata* mampu menghambat penurunan kecepatan berenang. Hal tersebut dikarenakan kandungan daun pulutan yang berfungsi sebagai antikolinergik dan neuroprotektor²⁶.

Daun pulutan memiliki kandungan zat aktif yang salah satunya adalah quercetin. Quercetin adalah salah satu senyawa yang bekerja pada reseptor nikotinik yang memiliki sifat antikolinergik dan neuroprotektor. Senyawa

quercetin mampu meningkatkan aktivitas AChE, sehingga AChE akan meningkat²⁵. AChE berperan untuk mengkatalisis hidrolisis neurotransmitter asetilkolin (ACh) menjadi kolin dan asam asetat, sehingga tidak akan terjadi penumpukan asetilkolin yang mengakibatkan penurunan kecepatan berenang. Selain itu senyawa quercetin juga berperan sebagai neuroprotektor yakni dengan menjaga kestabilan axon, myelin dan neuron^{26,27,28}. Dengan terjaganya sel-sel saraf, fungsi koordinasi dan sistem gerak tidak akan terganggu sehingga mencegah penurunan kecepatan berenang²⁹.

Pemberian dekokta daun *Urena lobata* pada dosis 250 mg/l mampu menghambat penurunan kecepatan berenang lebih besar dibandingkan dengan dosis 125 mg/l. Hal ini sesuai dengan teori farmakologi bahwa semakin tinggi dosis maka akan semakin kuat efek yang ditimbulkan. Sedangkan pada dosis 500 mg/l memiliki efek lebih rendah dalam menghambat penurunan kecepatan berenang dibandingkan dosis 125 mg/l dan dosis 250 mg/l. Hal ini diduga karena adanya senyawa quercetin yang bekerja pada reseptor nikotinik N1²⁷. Sehingga apabila dosis zat aktif meningkat, akan menimbulkan adanya mekanisme *down regulation* dan desensitisasi. Mekanisme *down regulation* yaitu penurunan jumlah reseptor akibat peningkatan dosis zat aktif sehingga efek biologisnya menurun. Sedangkan desensitisasi merupakan penurunan kepekaan reseptor akibat stimulasi zat aktif tinggi dan jangka lama sehingga aktivitasnya menurun²⁹. Efek dekokta ini dapat menurunkan kecepatan berenang ikan zebra pada dosis 500mg/l sejalan dengan penelitian Rubangi tahun 2017³⁰.

Kecepatan berenang pada ikan zebra dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya sistem saraf, pergerakan ekor dan kelengkungan badan ikan. Sistem saraf merupakan indikator paling sensitif untuk mengetahui efek potensial suatu zat. Perubahan motorik terjadi akibat peningkatan dosis atau paparan. Dari hasil penelitian Huang *et al.* (2014) pada ikan zebra respon yang diberikan akibat paparan suatu zat beragam terutama perubahan kecepatan berenang, kemampuan berkoloni, dan peka terhadap rangsang³¹.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan yang dilakukan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Efek pemberian dekokta daun *Urena lobata* menghambat peningkatan kadar MDA Otak *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik dan dosis terapi terbaik yaitu 250 mg/l.
2. Efek pemberian dekokta daun *Urena lobata* mencegah penurunan kecepatan berenang *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik dan dosis terapi paling kuat 250 mg/l.

SARAN

1. Penelitian untuk mengamati kadar Malondialdehyde (MDA) Otak dan Kecepatan berenang pada ikan zebra yang dipapar malathion dalam waktu kronik pada dosis pulutan lebih dari 500 mg/l.
2. Berdasarkan hasil penelitian ini, guna pengembangan lebih lanjut peneliti menyarankan melakukan penelitian lanjutan pada organisme dengan tingkat yang lebih tinggi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Lele Malang yang telah memberikan dana penelitian, dan tim penelitian yang telah membantu pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Malathion, CID=4004, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4004> (accessed on Apr. 5, 2019).
2. Hamzah, A. H. *Tracer Pathway* dari Insektisida Malathion dan Pengaruhnya Terhadap Organ Hati dan Otak Tikus. *MAKARA, KESEHATAN*. 2009; 13(2) :69-73
3. Tchounwou, P. B., Patlolla, A. K., Yedjou, C. G. and Moore, P. D.. Environmental Exposure and Health Effects Associated with Malathion Toxicity. *Toxicity and Hazard of Agrochemicals*. 2015 pp : 71-83.
4. Swastika A.P.A., Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Pada Abortus Inkomplit Lebih Tinggi Dibanding Dengan Kehamilan Normal, Denpasar: Tesis Program Pascasarjana Universitas Udayana. 2013
5. Dhanapal, R., Ratna, J. V., Gupta, M., Sarathchandran, I. Preliminary Study on *Urena lobata* used in Indian Traditional folk medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2012.
6. Mathappan, R., Umachiggi, S. P.. Antioksidan Activity of the Methanolic and Aqueous Extracts of *Urena lobata* (Linn) by DPPH Method. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2013. Vol. 5 (1): 51-58
7. Fagbohun, E.D., R.R. Asare, and A.O. Egbebi. Chemical composition and antimicrobial activities of *Urena lobata*. *J. Med. Plants Res*. 2012. 6(12):2256-2260
8. Holtzman, N. G. Iovine, M. K. Liang, J. O. & Morris, J. Learning to Fish with Genetics: A Primer on the Vertebrate Model *Danio rerio*. *Genetics*. 2016. **203**(3): 1069–1089. doi:10.1534/genetics.116.190843
9. Zhou. J, S. Y. Guo, Y.Zhang and C. Q. Li. Human Prokinetic drugs promote in zebrafish,

- Neurogastroenterology & Motility, 2014. 26: 4. (589-595)
10. Cook, L. W., Paradise, C. J., & Lom, B. The Pesticide Malathion Reduces Survival and Growth in Developing Zebrafish. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2005;24(7): 1745. doi:10.1897/04-331r.1
 11. Purnomo, Y., Soeatmadji, D. W., Sumitro, S. B., & Widodo, M. A. Anti-diabetic potential of *Urena lobata* leaf extractieie through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2015; 5(8), 645–649.
 12. Bingham, E. Cohrsen, B. Powell, C.H. Patty's Toxicology Volumes 1-9 5th ed. *John Wiley & Sons*. New York, N.Y., 2001;7: 867
 13. Mindukshev, I. V. Skverchinskaya, E. A. Khmelevskoy, D. A. Dobrylko, I. A., & Goncharov, N. V. Acetylcholinesterase Inhibitor Paraoxon Intensifies Oxidative Stress Induced in Rat. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2019;13(1): 85– 91.
 14. Sukohar, A. Buku ajar Farmakologi Neufarmakologi Asetilkolin dan Norepinefrin. Lampung. Universitas Lampung. 2014.
 15. Bencan Z, Sledge D, et al. Buspirone and diazepam effect in a zebrafish model anxiety. *Pharmacol Biochem*, 2009;94(1):75-80
 16. Siswonoto S. Hubungan Kadar MDA Plasma dengan Keluaran Klinis Stroke Iskemik Akut. Thesis Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Syaraf. Universitas Diponegoro. 2008
 17. Arkhaesi, N. Kadar MDA Serum Sebagai indikator Prognosis keluaran pada sepsis Neonatorum. Thesis. Universitas Diponegoro Semarang. 2008.
 18. Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of *Malondialdehyde* and 4- hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014. Pp 360438. doi:10.1155/2014/360438
 19. N'danikou, S. Achigan-Dako, E.G. Oyen, L.P.A. *Urenalobata L.* [Internet] Record from PROTA4U.Brink, M. & Achigan-Dako, E.G. (Editors). PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressourcesvégétales de l'Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands. 2011
 20. Babu, S.P., D.B. Madhuri, S.L. Ali. A Pharmacological Review Of *Urena Lobata* Plant. *Asia Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2016. 9 (2)
 21. Islam, M. T. Uddin, M. A. A Revision on *Urena lobata L.* *International Journal of Medicine*. . 2017. 5(1). 126-131
 22. Ruiz, Lina M., et al. Quercetin Affect Mitochondrial Function in Mice. *Oxydative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 1-12.
 23. Munawwaroh, R. Efek Dekokta Daun Efek Dekokta Daun Pulutan (*Urena lobata*) Terhadap Kadar SOD dan MDA Hepar Ikan Zebra (*Danio rerio*) Dewasa yang Dipapar Malathion Secara Kronis. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.Malang.2019. Unpublished
 24. Goddman & Gilman. The Pharmacological Basis of Terapeutic 10thed. London. 2004
 25. Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. Free radicals, antioksidans in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*. 2008. 4(2): 89–96
 26. Lutterodt, GD. Inhibition of Gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as possible mode of action of Psidium guajava leaf extracts in the treatment of acute diarrheal diseases. *J Ethnopharmacol*. 1989. 25:235-247
 27. Abdalla, F. Andrea, C. Lucian, F. R, Schamartz et al. Neuroprotective effect of quercetin and acetylcholinesterase activities in cerebral corte rat model. *Moll Cell Biochem*. 2013. 381:1-8
 28. Ammara Riaz, Azhar Rasul, Ghulam Hussain, et al. Astragalin and Quercetin: A Bioactive Phytochemical with Potential Therapeutic Activities. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2018 Pp 15.
 29. Ganong, WF. Review of medical physiology 22th edition. 2008. Jakarta. EGC
 30. Rubangi, M. Dekokta Daun Pulutan *Urena lobata* Pada Ikan Zebra *Danio rerio* Dewasa [Studi LC50 dan Kecepatan Berenang]. Skripsi FK UNISMA. Malang. 2017
 31. Huang, Y., Jinsong Z., Xiaobo H., Tinglin H. The Use of Zebrafish (*Danio rerio*) Behavioral Responses in Identifying Sublethal Exposures to Deltamethrin. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014. 11: 3650-3660.doi:10.3390/ijerph110403650