

**Studi Toksisitas Organofosfat (Diazinon)
Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Kadar *Malondialdehyde* (MDA)
dalam Serum Tikus (*Rattus norvegicus*)**

*The Study of Organophosphate (Diazinon) Toxicity Toward Liver Histopathology
and Malondialdehyde (Mda) Serum Levels On Rats (*Rattus norvegicus*)*

Dyah Ayu O. A. Pratama^{1*}, Zulfa Aulia¹, Aulanni'am Aulanni'am^{1,2}, Fajar Shodiq Permata¹

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya

²Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya

*Email : dyahayu.fkhub@gmail.com / dyah_ayu@ub.ac.id

ABSTRAK

Diazinon merupakan salah satu golongan insektisida pembasmi hama yang memiliki tingkat toksisitas yang lebih tinggi dibanding insektisida lain. Insektisida secara normal akan didetoksifikasi oleh hepar, namun dapat membentuk radikal bebas yang secara langsung dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan meningkatkan produksi malondialdehyde. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh toksisitas diazinon terhadap histopatologi hepar dan kadar malondialdehyde (MDA) dalam serum tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (sehat) dan kelompok tikus yang diberikan diazinon dengan dosis 20 mg/kgBB (P1), 40 mg/kgBB (P2), dan 60 mg/kgBB (P3) selama 8 minggu secara per oral per hari menggunakan sonde lambung. Parameter yang diamati adalah gambaran histopatologi hepar dengan pewarnaan hematoxilin-eosin (HE) dan kadar Malondialdehyde (MDA) serum dengan uji Thiobarbituric Acid (TBA). Analisa data histopatologi hepar dilakukan secara deskriptif kualitatif dan kadar MDA dianalisa secara kuantitatif menggunakan analisis ragam ANOVA dan uji Tukey dengan $\alpha=0,05$. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh toksisitas organofosfat (diazinon) terhadap histopatologi hepar yang ditandai dengan infiltrasi sel radang, nekrosis hepatosit, penyempitan sinusoid, degenerasi hidropik serta degenerasi melemak. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa pemberian diazinon memiliki signifikansi ($p<0,05$) yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar MDA sebesar 71% pada kelompok tikus dengan dosis 20 mg/kgBB, dimana semakin tinggi dosis paparan diazinon maka kadar MDA semakin meningkat. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa diazinon adalah salah satu pestisida golongan organofosfat yang bersifat toksik hepatotoksik berdasarkan gambaran histopatologi hepar dan kadar MDA serum.

Kata kunci: diazinon, *malondialdehyde* (MDA), histopatologi hepar

ABSTRACT

Diazinon is an insecticide that has a higher toxicity than other insecticides. Normally, insecticides are detoxified by liver, but this process produces free radicals which causes cell damage. Free radicals also increase lipid peroxidation which directly increase malondialdehyde levels. The aim of this study was to determine the toxicity of diazinon towards liver histopathology and the levels of malondialdehyde (MDA) in the serum of rats (*Rattus norvegicus*). The rats were divided into four groups which consist of negative control (healthy group) and three experimental groups which has given diazinon 20 mg/kgBW (P1), 40 mg/ kgBW (P2), and 60 mg/ kgBW (P3 for 8 weeks orally per day. The parameters used in this research was liver histopathology with hematoxillin-eosin staining and Malondialdehyde levels with Thiobarbituric test. The liver histopathology was analyzed qualitatively and the level of MDA was analyzed quantitatively using ANOVA and Tukey's test with $\alpha = 0.05$. The toxicity of organophosphate (diazinon) on liver histopathology was shown by inflammatory cells

infiltration in hepatic parenchyma, sinusoidal congestion, and cytoplasmic vacuolation of the hepatocytes. Statistical analysis proved that the diazinon was significantly increasing ($p < 0.05$). The level of MDA serum up to 71% in experimental group P1 (dose 20 mg/kgBW), where the higher doses of diazinon exposure the MDA level increased. It is concluded that diazinon is one of the organophosphate pesticide which is toxic based on liver histopathology and MDA serum levels.

Keywords: diazinon, malondialdehyde (MDA), liver histopathology

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara agraris dengan mata pencaharian utama berupa pertanian. Hama tanaman merupakan masalah utama dalam pertanian dan dianggap sebagai penyebab gagal panen. Penggunaan pestisida telah dirasakan manfaatnya untuk meningkatkan produksi, terutama sebagai tindakan preventif terhadap hama dan gulma (Kusriani, 2012). Namun penggunaan pestisida yang cukup sering dapat mengakibatkan pestisida tersebut bersifat racun untuk konsumen, termasuk hewan baik secara inhalasi, oral maupun melalui kulit (Ameriana, 2006).

Pestisida Diazinon merupakan salah satu insektisida dari golongan organofosfat yang banyak dipakai dalam bidang pertanian untuk memberantas hama pengganggu. Diazinon 600 EC merupakan pestisida golongan organofosfat yang mempunyai cara kerja dengan menghambat fungsi enzim kolinestrase. Pestisida ini juga memiliki sifat kurang mempunyai efek terhadap organisme yang bukan target serta lebih toksik terhadap hewan-hewan bertulang belakang jika dibandingkan dengan organoklorin (Luthfanto, 2014).

Pestisida secara normal akan mengalami proses detoksifikasi (dinetralisasi) di dalam hati oleh hepatosit atau sel hati, selain itu senyawa ini mampu membentuk radikal bebas akibat kerusakan sel. Senyawa racun ini akan diubah oleh hati menjadi senyawa lain yang sifatnya lebih larut air dan mudah diekskresikan. Paparan

organofosfat yang terjadi secara terus menerus dapat memicu kerusakan hepar sebagai organ yang berperan dalam proses detoksifikasi (Ginting, 2014). Organofosfat yang telah dimetabolisme di hepar memiliki potensi untuk menghambat enzim AChE. Penghambatan enzim ini secara langsung mengakibatkan peningkatan jumlah asetilkolin di sistem saraf dan sistem neuromuskuler. Peningkatan AChE tersebut dapat mengakibatkan ion dalam sel menjadi tidak stabil dan memicu terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS ini dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan secara langsung meningkatkan kadar MDA (Edem *et al.*, 2012).

Malondialdehyde (MDA) merupakan molekul yang digunakan sebagai biomarker adanya stres oksidatif dalam tubuh. MDA merupakan hasil dari reaksi peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid dapat diinisiasi oleh molekul kimia yang mampu mengambil atom hidrogen dari ikatan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) di membran sel. Radikal bebas cenderung berinteraksi dengan atom hidrogen pada PUFA untuk membentuk molekul yang stabil. Salah satu contoh PUFA yang ada di membran sel dan hepar yaitu asam arakidonat. Asam arakidonat memiliki ikatan rangkap metilen yang menyediakan atom hidrogen bagi radikal bebas. Pemecahan ikatan ini mengakibatkan asam arakidonat menginduksi *microsome platelet* untuk menghasilkan MDA dalam jumlah besar (Singh, 2014).

Penelitian ini menggunakan diazinon dengan zat aktif organofosfat untuk mengetahui pengaruh toksisitasnya berdasar kadar *Malondialdehyde* (MDA) dalam serum dan gambaran histopatologi hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

MATERI DAN METODE

Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Biji Kapuk (*Ceiba Pentandra sp.*) dan Terong Cepoka (*Solanum torvum sp.*)

Bahan yang digunakan sebanyak 2000g biji kapuk dan 5000g terong cepoka ditimbang terlebih dahulu. Bahan ditambahkan etanol 70% dengan perbandingan 1:3. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 10.000 mL dan waktu evaporasi selama 3 jam. Hasil ekstraksi berupa ekstrak cair dengan b/v 2000mL. (Nugroho, 2017).

Persiapan Hewan Coba

Hewan coba dalam penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina berumur 10-12 minggu dengan berat badan rata-rata 110 gram. Hewan coba sebelumnya diaklimatisasi selama satu minggu untuk penyesuaian diri dengan lingkungan laboratorium. Laik Etik dari Komisi Etik Penelitian UB.

Pengenceran Diazinon 600EC

Pengenceran diazinon dilakukan melalui 3 tahap sesuai dengan dosis yang diberikan pada masing-masing kelompok tikus perlakuan. Pengenceran pertama dilakukan untuk kelompok P3 (60 mg/kgBB) dibuat sediaan 6 mg/mL. Pengenceran kedua untuk kelompok P2 (40 mg/kgBB) dibuat sediaan 4 mg/mL, sedangkan untuk kelompok P1 (20 mg/kgBB) dibuat sediaan 2 mg/mL. Pengenceran dilakukan menggunakan

aquadest steril dengan menggunakan labu ukur 100 mL dan sediaan disimpan dalam botol kaca cokelat (Karimani *et al.*, 2018).

Pemberian Organofosfat (Diazinon)

Pemberian organofosfat (diazinon) untuk mengetahui toksisitasnya dilakukan setelah aklimatisasi 7 hari. Selanjutnya diberikan diazinon dengan dosis kelompok P1 20 mg/kg BB, kelompok P2 40 mg/kg BB dan kelompok P3 dengan dosis 60 mg/kg BB secara oral menggunakan sonde lambung selama 8 minggu (Karimani *et al.*, 2018).

Pengamatan Histopatologi Hepar dan Pengukuran Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Histopatologi hepar diamati pada lobulus, vena sentralis dan sinusoid hepar yang telah diwarnai dengan pewarnaan Hematoksin-eosin (HE). Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop Olympus BX51 dengan perbesaran 400x. Kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum diukur dengan menggunakan uji *Thiobarbituric acid* (TBA) dan diukur menggunakan spektrofotometer. Absorbansi MDA sampel dibandingkan dengan kurva baku MDA sehingga didapatkan kadar MDA untuk analisa kuantitatif.

Analisa Data

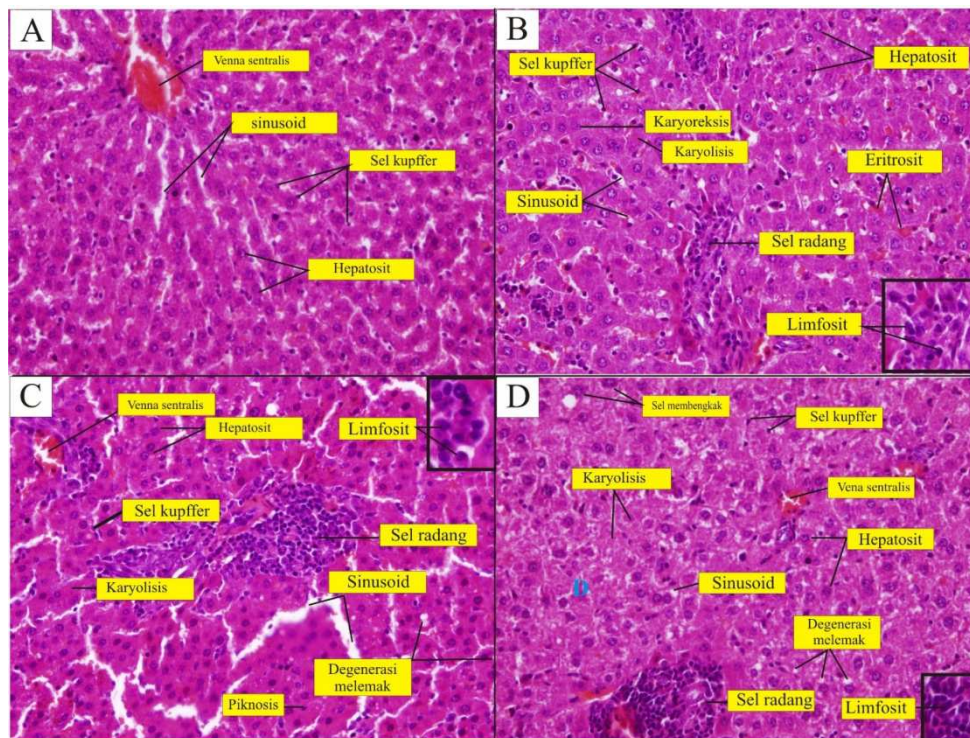
Analisa data dilakukan secara deskriptif kualitatif dan kuantitatif. Gambaran histopatologi hepar dianalisa secara deskriptif kualitatif dengan membandingkan gambaran histologi hepar dari masing-masing kelompok perlakuan. Kadar MDA serum dianalisa secara kuantitatif dengan menggunakan *Microsoft Excel* dan SPSS untuk uji *Analysis of varians* (ANOVA) dan uji lanjutan dengan uji *Tukey* $\alpha = 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Toksisitas Organofosfat (Diazinon) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Pengamatan gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada setiap kelompok dilakukan dengan menggunakan mikroskop binokuler Olympus BX51 dan dianalisa secara deskriptif kualitatif. Adapun yang diamati pada gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan perbesaran 100x dan 400x yaitu hepatosit, vena sentralis serta sinusoid hepar. Menurut

Petcoff (2006), hepar memiliki sangat sedikit jaringan ikat untuk organ yang demikian besar. Sel penyusun hepar disebut dengan hepatosit dan diantaranya terdapat sinusoid yang merupakan pembuluh darah kapiler. Terdapat portal area pada hepar yang terletak di antara lobulus hepar, area ini tersusun atas arteri, vena, pembuluh limfe, dan duktus biliverus. Gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat dilihat pada kelompok kontrol negatif (K-), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3).



Gambar 1. Preparat Histopatologi Hepar pewarnaan Hematoksin Eosin Perbesaran 400x. Kontrol negatif (A), Perlakuan 1 (B), Perlakuan 2 (C), dan perlakuan 3 (D). Degenerasi Hidropik (D). Inset menunjukkan infiltrasi sel MN.

Kelompok K- merupakan kelompok kontrol yang tidak diberikan diazinon dan menunjukkan gambaran normal histologi hepar. Sel penyusun hepar disebut dengan hepatosit dan diantaranya terdapat sinusoid yang merupakan pembuluh darah kapiler.

Terdapat portal area pada hepar yang terletak di antara lobulus hepar, area ini tersusun atas arteri, vena, pembuluh limfe, dan duktus biliverus (Petcoff, 2006). Gambaran tersebut sesuai dengan kelompok kontrol negatif yang

menunjukkan adanya vena sentralis, hepatitis, sel kupffer, serta sinusoid.

Kelompok P1, P2 dan P3 merupakan kelompok tikus yang diinduksi diazinon dengan dosis 20 mg/kgBB, 40 mg/kgBB dan 60 mg/BB. Kerusakan hepar yang tampak pada kelompok P1 yaitu kongesti sinusoid, nekrosis pada tahap karyolisis dan karyoreksis, serta adanya infiltrasi sel radang berupa limfosit. Sarhan *et al.*, (2011), menyatakan bahwa diazinon dapat mengakibatkan perubahan pada hepar meliputi degenerasi melemak, kongesti pada vena, dan vakuolasi sitoplasmik pada hepatosit. Kongesti pada vena terjadi sebagai respon adanya inflamasi sehingga pembuluh darah mengalami dilatasi. Nekrosis sel disebabkan karena radikal bebas yang terbentuk akibat metabolisme hepar mampu merusak struktur sel dan mengakibatkan sel mengalami kematian. Cesta (2014), menambahkan bahwa adanya infiltrasi sel radang berupa limfosit disebabkan karena adanya respon inflamasi pada tubuh tikus akibat adanya paparan diazinon. Selain itu pada toksisitas subkronis, sel yang paling dominan yaitu limfosit dan beberapa monosit. Sel limfosit meningkat ketika suatu paparan terjadi secara terus menerus dan membutuhkan sistem imun adaptif.

Kerusakan hepar yang tampak pada kelompok P2 yaitu adanya infiltrasi sel radang, nekrosis hepatitis pada tahap piknosis dan karyolisis dan degenerasi melemak pada hepatosit. Degenerasi melemak merupakan akumulasi trigliserida serta metabolit lemak yang lain dalam sitoplasma. Menurut Elersek and Metka (2011), diazinon dimetabolisme pada hepar melalui fase I meliputi oksidasi dan hidrolisis. Proses oksidasi diazinon dengan bantuan enzim sitokrom P450 (CYP) menghasilkan molekul aktif

berupa oxono-organofosfat dan hasil sampingan yaitu atom sulfur (S). Atom S ini bersifat reaktif terhadap enzim CYP, sehingga atom S dapat menghambat kerja enzim tersebut. Penghambatan enzim CYP dapat mengganggu proses oksidasi diazinon yang mengakibatkan akumulasi diazinon pada hepar. Berdasarkan sifat diazinon yang larut dalam lemak, akumulasi diazinon tersebut akan tampak sebagai vakuola lemak pada hepatitis.

Kerusakan hepar pada kelompok P3 yang membedakan dengan kelompok P1 dan P2 yaitu adanya degenerasi hidropik yang cukup banyak. Degenerasi hidropik merupakan akumulasi air akibat kemunduran fungsi sel yang mengakibatkan sel tampak lebih besar dari ukuran normal. Degenerasi yang tampak pada histopatologi hepar kelompok P3 disebabkan karena diazinon mampu mengakibatkan kerusakan membran sel. Metabolisme diazinon pada fase hidrolisis pada hepar menghasilkan senyawa dialkylfosfat dan senyawa radikal berupa diethyl. Diethyl ini memiliki gugus radikal hidroksil (OH) yang cenderung membentuk molekul stabil dengan mengambil atom H pada ikatan Poly-unsaturated Fatty Acid (PUFA) (Singh, 2014). PUFA merupakan struktur utama dari membran sel, sehingga jika atom H pada PUFA digunakan akan terjadi kerusakan membran yang berakibat pada gangguan permeabilitas membran. Hal tersebut dapat mengakibatkan akumulasi ion serta air pada sitoplasma yang dapat mengakibatkan degenerasi hidropik (Sarhan *et al.*, 2011). Berdasarkan gambaran histopatologi hepar, diazinon dengan dosis terendah yaitu 20 mg/kgBB terbukti telah menimbulkan efek toksik yang ditandai dengan kerusakan histopatologi hepar.

Pengaruh Toksisitas Organofosfat (Diazinon) terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) dalam Serum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Kadar Malondialdehyde (MDA) pada penelitian studi toksisitas diazinon

ditunjukkan pada Tabel 1. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diperoleh data kadar MDA dengan menggunakan uji Thiobarbituric acid (TBA) yang memiliki perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Tabel 1. Rata-rata kadar *Malondialdehyde* (ng/mL) serum tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Perlakuan	Rata-rata Kadar MDA \pm SD (ng/mL)	Peningkatan Kadar MDA (%) terhadap K-
Kontrol -	1,229 \pm 0,050 ^a	-
Perlakuan 1	2,107 \pm 0,379 ^b	71
Perlakuan 2	2,289 \pm 0,410 ^{bc}	86
Perlakuan 3	2,796 \pm 0,315 ^c	127

Keterangan: penggunaan notasi menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok perlakuan.

Hasil analisa kadar Malondialdehyde (MDA) diperoleh bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-). Kelompok kontrol negatif (K-) yang merupakan kelompok kontrol tanpa induksi diazinon memiliki rata-rata kadar MDA sebesar 1,229 \pm 0,050 ng/mL. Valko *et al.*, (2007) menyatakan bahwa, MDA secara normal diproduksi oleh sel dikarenakan adanya radikal bebas yang terbentuk ketika terjadi metabolisme dalam sel. Latifa (2015), menambahkan bahwa dalam keadaan normal peroksidasi lipid di dalam tubuh yang memicu produksi MDA masih dapat diatasi oleh antioksidan alami (antioksidan endogen) yaitu katalase, superoxide dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase. Kelompok perlakuan 1 (P1) (dosis 20 mg/kgBB) memiliki rata-rata kadar Malondialdehyde sebesar 2,107 \pm 0,379 ng/mL dan mengalami peningkatan sebanyak 71% dibanding dengan kelompok kontrol negatif (K-). Kelompok P2 (dosis 40 mg/kgBB) memiliki rata-rata kadar MDA sebesar

2,289 \pm 0,410 ng/mL dan mengalami peningkatan sebanyak 86% dibanding dengan kelompok (K-), sedangkan tikus kelompok P3 (dosis 60 mg/kgBB) memiliki rata-rata kadar MDA sebesar 2,796 \pm 0,315 ng/mL dan mengalami peningkatan mencapai 127% dibanding kelompok (K-).

Malondialdehyde (MDA) merupakan molekul yang digunakan sebagai biomarker adanya stres oksidatif dalam tubuh (Singh, 2014). Menurut Elersek and Metka (2011), organofosfat yang diberikan per oral akan diabsorpsi oleh usus dan melalui vena porta hepatica akan menuju organ hepar. Di dalam hepar, molekul organofosfat akan dimetabolisme menjadi bentuk aktif yang mampu menghambat enzim AChE. Metabolisme organofosfat (diazinon) sebagian besar terjadi di organ hepar dan mengalami metabolisme fase I serta fase II. Metabolisme fase I meliputi oksidasi dan hidrolisis organofosfat, dimana organofosfat akan dioksidasi dengan bantuan enzim sitokrom P450 (CYP) yang menghasilkan molekul aktif berupa oxono-organofosfat dan atom

sulfur (S) bebas. Pada fase hidrolisis, oxono-organofosfat dihidrolisis dengan bantuan enzim Paraoxonase (PON) dan Carboxylesterase (CE) yang menghasilkan molekul lebih larut air dan leaving group berupa diethyl. Diethyl ini merupakan molekul yang sangat aktif karena memiliki gugus radikal hidroksil (-OH) yang sangat reaktif dan disebut dengan radikal bebas.

Singh (2014), menyatakan bahwa radikal bebas yang terbentuk dari diazinon berupa diethyl cenderung berinteraksi dengan struktur sel untuk membentuk molekul yang lebih stabil. Molekul diethyl dapat menginisiasi proses peroksidasi lipid dengan mengambil atom hidrogen dari ikatan Polyunsaturated fatty acid (PUFA) dan membentuk molekul yang stabil. Proses pemecahan ikatan pada PUFA tersebut dapat menginduksi microsoma platelet untuk menghasilkan Malondialdehyde (MDA) dalam jumlah besar.

Berdasarkan pengukuran kadar MDA, rata-rata kadar Malondialdehyde (MDA) kelompok perlakuan mengalami peningkatan dan memiliki perbedaan yang nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-). Kelompok P1 dengan dosis paling

rendah yaitu 20 mg/kgBB sudah menunjukkan adanya perbedaan kadar Malondialdehyde yang signifikan dibanding kelompok kontrol. Hal tersebut menunjukkan bahwa dalam dosis paling rendah tersebut, diazinon sudah dapat menimbulkan efek toksik.

KESIMPULAN

Pemberian diazinon dengan dosis terendah yaitu 20 mg/kgBB terbukti menimbulkan efek toksik terhadap hepar yang ditandai dengan kerusakan histopatologi hepar serta menimbulkan stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan kadar *Malondialdehyde* (MDA).

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengamati efek toksisitas diazinon terhadap saraf baik melalui perubahan tingkah laku maupun perubahan histopatologi otak terkait dengan target utama diazinon yang bekerja pada enzim asetilkolinesterase (AChE). Selain itu, untuk pembuatan hewan model intoksikasi subkronis diazinon dapat digunakan dosis 20 mg/kg BB.

dan Ginjal Mencit Akibat Pemberian Plumbum Asetat. Universitas Sumatera utara. Medan.

Aristantyo, A. 2013. Hubungan Aktivitas Asetilkolinesterase Darah dengan Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Petani. Universitas Diponegoro. Semarang.

Azis, T. 2011. Analisis Residu Pestisida Diazinon dalam Tanaman Kubis (*Brassica Oleracea*) Menggunakan Biosensor Elektrokimia Secara Voltametri Siklik. *Jurnal Prog. Kim. Si* 1 (1): 32-40.

DAFTAR PUSTAKA

- Ameriana, M. 2006. Perilaku Petani Sayuran dalam Menggunakan Pestisida Kimia. Balai Penelitian Tanaman Sayuran. Bandung.
- Amilia, E. 2016. Residu Pestisida pada Tanaman Hortikultura (Studi Kasus di Desa Cihanjuang Rahayu Kecamatan Parongpong Kabupaten Bandung Barat). *Jurnal Agrikultura* 27 (1): 23-29.
- Anggraini, D. R. 2008. Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati

- Baconi, D. L., M. Barca, G. Manda, A. Ciobanu, C. Balalau. 2013. Investigation of the Toxicity of Some Organophosphorus Pesticides in a Repeated Dose Study in Rats. *Rom J Morphol Embryol* 2013, 54(2):349-356
- Cesta, M. F. 2014. NTP Nonneoplastic Lesion Atlas. <https://ntp.niehs.nih.gov/nml/hepatobiliary/liver/inflamm/liver-inflammation_508.pdf> [Diakses pada tanggal 21 Juni 2017 Pukul 08;04 WIB].
- Cox, C. 2000. Diazinon: Toxicology. *Journal of Pesticide Reform / Summer 2000* Vol. 20, No. 2.
- Debski, B., B. F. Kania, T. Kuryl. 2007. Transformations of Diazinon, an Organophosphate Compound in The Environment and Poisoning by This Compound. *Journal Ekologia* (Bratislava) Vol. 26, No. 1 p. 68-82.
- Edem, VF., A. Kosoko, S.B. Akinyoola, O. Owoeye, S.K. Rahamon, O.G. Arinola. 2012. Plasma Antioxidant enzymes, lipid Peroxidation and Hydrogen Peroxide in Wistar Rats Exposed to Dichlorvos Insecticide. *Archives of Applied Science Research* 4(4): 1778-1781
- Elersek, T., F. Metka. 2011. *Organophosphorus Pesticides-Mechanisms of Their Toxicity*. National Institute of Biology. Slovenia.
- El-Shenawy, N. S., R. A. Al-Eisa, F. El-Salmy, O. Salah. 2009. Prophylactic Effect of Vitamin E against Hepatotoxicity, Nephrotoxicity, Haematological induces and Histopathology induced by Diazinon Insetde in Mice. *Curr Zool.*, 55 (3): 219-226.
- Ginting, M. 2014. Gambaran Pengetahuan Petani Jeruk tentang Keracunan Akibat Penggunaan Pestisida di Kecamatan.
- Tigapanah Kabupaten Karo [SKRIPSI]. Fakultas Keperawatan. Universitas Sumatera Utara. Hasan, S. A., I. M. El-Shawaf, A. El-Ghazaly, and S. M. El-Azab. 2007. Ozone Administration Ameliorates Different Chemically induced Hepatorenal Chronic Toxicity in Rats: a Histopathological Study. *Mansoura Journal Forensic Med. Clin. Toxicol.* Vol XV, (2): 57-67.
- Hreljac, I. 2009. Organophosphorus Pesticides Enhance The Genotoxicity of Benzo(a)pyrene by Modulating its Metabolism. *Mut Res* 671: 84-92.
- Jackson, S., C. Groves. *Taxonomy of Australian Mammals*. CSIRO Publishing. Clayton South.
- Karimani, A., Yasaman, M., Amir, M.J., Masoumeh, A., Mohammad, H. 2018. Captopril Attenuates Diazinon-Induced Oxidative Stress: A Subchronic Study in Rats. *Iran J Med Sci* 43(5): 514-522.
- Kusriani, 2012. Uji Pengaruh Sublethal Pestisida Diazinon 60 EC terhadap Rasio Konversi Pakan (FCR) dan Pertumbuhan Ikan Mas (*Cyprinus carpio* L.). *Jurnal Penelitian Perikanan* 1 (1): 36-42.
- Latifa, K. I. 2015. Profil Kadar MDA (Malondialdehyde) pada Tikus yang Diberikan Ekstrak Herba Thymi (*Thymus vulgaris* [L.]) [SKRIPSI]. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Luthfanto, H. 2014. Hubungan Antara Aktivitas Asetilkolinesterase Darah dan Arus Puncak Ekspirasi Petani Kentang dengan Paparan Kronik Pestisida Organofosfat. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Masyitha, D. 2006. Struktur Mikroskopik Tulang Mandibula pada Tikus Ovariectomi dan Pemberian Pakan Rasio Fosfat/ Kalsium Tinggi. Universitas Syiah Kuala. Banda Aceh.
- Petcoff, G.M., A.O Diaz, A.H. Escalante, and A.L. Goldemberg. 2006. Histology of The Liver of *Oligosarcus jenynsii* (Ostariophysi, Characidae) from Los Padres Lake, Argentina. *Iheringia, Ser. Zool., Porto Alegre*, 96(2):205-208,30.

- Prahanarendra, G. 2015. Studi Awal Histoteknik: Gambaran Histologi Organ Ginjal, Hepar, dan Pankreas Tikus Sprague dawley dengan Pewarnaan HE dengan Fiksasi 3 Minggu. UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Roberts, J. R. 2013. *Recognition and Management of Pesticide Poisoning*. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC.
- Ryczek, A.T., B.T. Deptula, W. Deptula. 2011. Immunity of The Liver. *Central European Journal of Immunology*. 2011: 36 (3).
- Sarhan, O. M. M., Z. Y. Al Sahhaf. 2011. Histological and Biochemical Effects of Diazinon on Liver and Kidney of Rabbits. *Life Science Journal*, 2011; 8 (4).
- Singh, Z. 2014. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Diferent Disease Pathologies: a Review. *Iranian Journal Public Health*, Vol. 43 Suppl. No.3 pp: 7-16.
- Suhita, N. L. P. R., I W. Sudira, I. B. O. Winaya. 2013. Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) *Peroral*. *Buletin Veteriner Udayana*. Vol. 5 No. 2.
- Uchendu, C., S.F. Ambali, J.O. Ayo. 2012. The Organophosphate, Chlorpyrifos, Oxidative Stress and The Role of Some Antioxidants: A Review. *African Journal of Agricultural Research*. Vol 7 (18). Pp 2720-2728.
- Valko, M., C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, and M. Mazur. 2007. Free Radical, Metal and Antioxidants in Normal Physiological Function and Human Diseases. *Inter J Biochem Cell Biol*. 2007;39 44-84.
- Widiartini, W. 2013. *Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (Rattus norvegicus) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium*. Universitas Diponegoro. Semarang.