

TRACER PATHWAY DARI INSEKTISIDA MALATHION DAN PENGARUHNYA TERHADAP ORGAN HATI DAN OTAK TIKUS

Razak Achmad Hamzah

Anatomi Fisiologi dan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan, IPB, Darmaga-Bogor 16680, Indonesia

E-mail: arazakipb@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jalur (*pathway*) dari insektisida *malathion* dari lingkungan akuatik (air) ke tumbuhan akuatik atau hewan akuatik di sekitarnya, kemudian dari hewan akuatik ke mammalia darat (tikus) dengan menggunakan *malathion* yang telah diberi label (*malathion radioisotope* ^{14}C). Penelitian tingkat pertama, akan dicari jalur perjalanan *malathion* dari lingkungan perairan ke tumbuhan air (yaitu *Hydrilla verticillata*) dan hewan akuatik (yaitu ikan mas). Kemudian pada penelitian tingkat ke dua akan dilihat jalur perjalanan *malathion* dari hewan akuatik (ikan mas) ke mammalia darat (tikus). Penelitian tingkat ketiga, akan dipantau pengaruh negatif dari pencemaran insektisida *malathion* 96 EC pada sayuran di Indonesia, terhadap organ tikus (hati dan otak). Hasil yang didapat dari semua hewan perlakuan dibandingkan dengan kontrol dengan menggunakan uji-*t Student*. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa residu insektisida *malathion* di perairan dapat diserap oleh tumbuhan air dan dapat memasuki tubuh dan atau organ hewan akuatik atau melalui mata rantai makanan, dan masuk secara langsung melalui insang, sisik, kulit. Residu *malathion* juga dapat masuk ke dalam tubuh mammalia darat (tikus) melalui matarantai makanan, yaitu dengan konsumsi ikan atau tumbuhan air yang terkontaminasi. Penelitian ini juga membuktikan bahwa dosis pencemaran insektisida *malathion* pada sayuran di Indonesia, bila dikonsumsi selama 60 hari berturut-turut dapat menimbulkan kerusakan yang nyata pada hati, tetapi tidak secara nyata menimbulkan kerusakan pada otak tikus.

Abstract

Tracer Pathway of Malathion Insecticide and the Impact of Malathion to the Mouse's Liver and Brain. This research was aimed to settle on the pathway of insecticide contamination in the aquatic environment forwarding toward aquatic plants and animals by using radioisotope ^{14}C labelled malathion. Then by using the same labelled malathion, its pathway to the mammals, i.e. mice, was also determined. The first step of the research was aimed to detect the pathway of malathion residues in water moving toward aquatic plants i.e. *Hydrilla verticillata* and aquatic animals i.e. fishes. Subsequently, in the second step of the research, the pathway of this labelled malathion from aquatic animals (fish) to mammals (mice). Then, in the third step of this research, the influence of polluting dose of malathion 96 EC, which was frequently found in vegetables in Indonesia, on the mammals' organ i.e. liver and brain of mice. All of the treatments' results were compared to the controls' using Student t-test. Analysis of the results showed that the residual insecticide can be absorbed by the aquatic plans and then entered the fish body through food chain, and also through the gills, skin, scales. Furthermore, it was substantiated that the mammals obtained residual malathion through its food chain, that is, when the fishes were eaten by the mice or other mammals. The concentration of the insecticide observed, malathion, absorbed by water plants, fish organ and mice organ found to be different. This study also proved that the concentration dose of malathion found in vegetables in Indonesia can cause abnormality in the livers of the mice, if it was taken consecutively for 60 days. It was also shown in this study that the brains of the treated mice did not show any significant abnormality.

Keywords: brain, Hydrilla verticillata, liver, Malathion isotops ^{14}C

Pendahuluan

Malathion termasuk kelompok insektisida organofosfor yang dipergunakan secara luas untuk membasmi serangga dalam bidang kesehatan, pertanian, peternakan

dan rumah tangga, dan mempunyai daya racun yang tinggi pada serangga sedangkan toksisitasnya terhadap mammalia relatif rendah, sehingga banyak digunakan.¹

Malathion membunuh insekta dengan cara meracuni lambung, kontak langsung dan dengan uap/pernapasan. *Malathion*, mempunyai sifat yang sangat khas, dapat menghambat kerja kolinesterase terhadap asetilkolin (*Asetilcholinesterase Inhibitor*) di dalam tubuh. Insektisida mengalami proses *biotransformation* di dalam darah dan hati. Sebagian *malathion* dapat dipecahkan dalam hati mammalia dan penurunan jumlah dalam tubuh terjadi melalui jalan hidrolisa *esterase*. Kadar insektisida di dalam bermacam-macam jaringan meningkat sesuai dengan lama waktu pemberian, kemudian (setelah \pm 2 bulan) secara umum menunjukkan penurunan, walaupun masih diberikan terus.¹ Rai *et al.*² melaporkan adanya residu Organofosfor *carbaryl* dalam daging (0,0541 mg/mL), telur (0,0506 mg/mL), dan susu (0,0453 mg/mL) yang sudah di atas batas ambang.³

Hasil penelitian Lembaga Ekologi Universitas Pajajaran menunjukkan bahwa kangkung, genjer, ubikayu dari daerah Cianjur juga mengandung residu insektisida yang cukup tinggi.⁴ Bahkan sayur yang dijual di pasar pun masih mengandung residu insektisida 2–4 mg/kg.⁵ Residu ini telah melebihi nilai ADI (*Acceptable Daily Intake*) yang diperkenankan oleh FAO/WHO, yaitu 0,02 mg/kg untuk *malathion*.³ Di lain hal, uji kerentanan *Aedes Aegypti* terhadap *malathion* menunjukkan bahwa dosis efektif *malathion* telah meningkat dari 0,04% menjadi 5%.⁶ Bahkan, ditemukan adanya tanda-tanda bahwa larva dan nyamuk dewasa *aedes aegypti* di Indonesia sudah kebal terhadap insektisida, termasuk *malathion*, dan hal ini akan meningkatkan residunya di lingkungan.⁷

Zat yang terlarut dalam air, apalagi insektisida dalam kadar rendah, kalau dimanfaatkan dalam jangka waktu lama, meskipun tidak mematikan dapat menyebabkan gangguan *faal* pada hewan atau manusia yang memanfaatkan air tersebut. Organofosfat (*endosulfan* dan *chlorpyrifos*) dapat menyebabkan perubahan bentuk, ukuran dan pecahnya sel limfosit.⁸ Sameeh *et al* melaporkan bahwa *malathion* dapat menyebabkan degeneratif dan nekrose sel epitel tubulus ginjal pada tikus.⁹ Berdasarkan berbagai laporan tersebut, maka dampak negatif pencemaran lingkungan di Indonesia perlu diteliti nya terhadap hewan.

Tujuan penelitian ini adalah (1) untuk mengetahui jalur (*pathway*) insektisida *malathion* dari perairan ke tumbuhan air (*Hydrilla verticillata*) dan atau ke hewan akuatik (ikan), dan melihat jalur (*pathway*) *malathion* hewan akuatik (ikan) ke spesies mamalia darat (tikus) dengan menggunakan *malathion radioisotop* ¹⁴C sebagai *tracer*, serta (2) untuk melihat pengaruh kerusakan oleh insektisida *malathion* dengan dosis pencemaran yang diketemukan pada sayuran di Indonesia, pada organ tubuh tikus (hati dan otak) dengan menggunakan *malathion* 96 EC.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dalam tiga tahap, tahap pertama untuk mengetahui jalur (*pathway*) insektisida *malathion* di dalam rantai makanan hewan dan tumbuhan akuatik dengan menggunakan 2 akuarium yang terbuat dari kaca. Akuarium pertama diisi air 20 liter, 30 ekor ikan mas yang telah dipuasakan terlebih dahulu dan tumbuhan air *Hydrilla verticillata* 100 gr sebagai bahan makanan ikan. Akuarium kemudian diisi *malathion isotop* ¹⁴C dalam bentuk cairan sebanyak 40 uci = 40 mikro kuri (yaitu dengan rumus kimia, *malathion o,o-dimethyl S-1,2-diethoxycarbonyl ethyl phosphrodithionate*, yang dipesan dari *The Radio Chemical Centre Ltd, Amersham, England*). Akuarium ke-dua diisi air 20 liter, ikan mas 30 ekor, dan *malathion isotop* ¹⁴C sebanyak 40 uci. Ikan dibiarkan hidup dalam dua akuarium selama 24 jam. Setelah 24 jam, semua ikan dan *Hydrilla verticillata* diambil dan ditentukan aktivitas *radioisotop* yang diserap di dalam daun dan batang *Hydrilla verticillata*, jaringan otot, hati, ginjal, usus, otak, dan sisik yang semuanya diambil duplo. Contoh jaringan ikan dan *Hydrilla verticillata* dilakukan pengabuan basah dengan HN₃ selama 4 jam. Kemudian dicacah dengan menggunakan alat pencacah Sintilator cair (*Liquid Scintillation Spectrometer, LSC- 753 (ALOKA)*). Penelitian tahap pertama ini adalah untuk melihat daya serap *Hydrilla verticillata* terhadap residu *malathion* dan membandingkan penyerapan residu *malathion* pada ikan yang memakan makanan yang terkontaminasi residu *malathion* dengan ikan yang tanpa memakan makanan (*Hydrilla verticillata*) yang terkontaminasi residu *malathion*.

Pada penelitian tahap kedua, jaringan otot ikan yang telah mengandung *malathion* dikeringkan dalam oven selama 2 jam pada temperatur 35 °C. Daging ikan itu kemudian diberikan kepada 30 ekor tikus yang telah dipuasakan selama 24 jam. Berdasarkan aktivitas setiap gram otot yang diperoleh dalam akuarium, maka jumlah dosis atau aktivitas *radioisotop* dalam otot yang diberi kepada tiap-tiap tikus dapat dihitung dan diketahui. Setelah 24 jam, dan makanan habis dimakan, maka tikus dimatikan untuk diambil organ-organ hati, ginjal, testes, otot, usus dan otak. Contoh dari organ-organ itu diambil dan dilakukan pengabuan basah dengan menggunakan HNO₃. Contoh cairan yang diperoleh dicacah dengan menggunakan pencacah Sintilator cair (*Liquid Scintillation Spectrometer, LSC- 753 (ALOKA)*).

Penelitian pada tahap ketiga menggunakan *malathion* 96 EC terhadap 60 ekor tikus yang dibagi menjadi 2 kelompok. Dosis yang diberikan ialah dosis pencemaran insektisida yang ditemukan di Indonesia, yaitu 4 mg/kg.bb. Kelompok A diberi dosis 4 mg/kg.bb/hari berturut-turut selama 60 hari, sedangkan kelompok K (kontrol) diberi air seperti yang dipakai pelarut

insektisida pada kelompok A selama 60 hari berturut-turut.

Setelah 60 hari, semua tikus pada kelompok A dan K dimatikan, lalu diambil organ hati dan otak, diperiksa kelainan anatominya, lalu dibuat preparat histopatologi, diperiksa dinilai dan dibandingkan kelainan histopatologinya antara perlakuan dan kontrol, penilaian berdasarkan kaidah-kaidah histopatologi. Analisis data dilakukan dengan uji-*t Student*.¹⁰ Penelitian dilakukan di Departemen Fisiologi dan Farmakologi dan Departemen Patologi, FKH IPB.

Hasil dan Pembahasan

Daun dan batang *Hydrilla Verticillata* ikut menyerap insektisida *malathion* dalam jumlah cukup besar dengan faktor konsentrasi 0,8901 dan dengan ukuran penyerapan 0,0446%, (Tabel 1). Penyerapan terbesar terjadi pada usus, lalu berturut-turut pada ginjal, hati, otak, sisik dan daging. Faktor konsentrasi insektisida *malathion* pada organ hati dari ikan yang berada dalam akuarium yang mengandung *Hydrilla verticillata* (3,2389) lebih tinggi secara signifikan ($P < 0,01$) jika dibandingkan dengan organ hati ikan yang berada dalam akuarium yang tidak mengandung *Hydrilla verticillata* (1,1600). Demikian juga pada organ otak dari ikan yang berada dalam akuarium yang mengandung *Hydrilla verticillata* (1,5033) lebih tinggi ($P < 0,005$) jika dibandingkan dengan organ otak dari ikan yang berada dalam akuarium yang tidak mengandung *Hydrilla verticillata* (0,7597). Tidak ada perbedaan nyata antara organ-organ yang lain pada ikan yang berada dalam akuarium yang mengandung *Hydrilla verticillata* dibandingkan dengan ikan yang berada dalam akuarium yang tidak mengandung *Hydrilla verticillata*. Residu *malathion* dapat masuk ke dalam tubuh hewan akuatik tanpa melalui makanan yang terkontaminasi *malathion*,

Tabel 1. Rataan Faktor Konsentrasi dan Ukuran Penyerapan Insektisida *Malathion* pada Ikan Mas di dalam Akuarium yang Mengandung dan yang Tidak Mengandung *Hydrilla verticillata*, setelah pemberian 24 jam *Malathion Isotop ¹⁴C*

Organ Tikus	Faktor konsentrasi tanpa H.V.	Faktor konsentrasi dengan H.V.	Ukuran penyerapan tanpa H.V.	Ukuran penyerapan dengan H.V.
Usus	7,6164a	6,4478a	0,3810a	0,3227a
Ginjal	3,1543a	3,8975a	0,1578a	0,1950a
Hati	1,1600a	3,2389b	0,0580a	0,1620b
Otak	0,7590a	1,5033b	0,0390a	0,0752b
Sisik	0,7496a	0,4836a	0,0376a	0,0242a
Daging	0,3953a	0,4773a	0,0197a	0,0238a
Rataan H.V.	2,3059a	2,4767a	-----	0,0446
H.V.	----	0,8901	-----	

H.V. = *Hydrilla verticillata*

kemungkinan masuk melalui insang, kulit atau sisik (Tabel). Hal ini berarti hewan atau manusia yang mandi atau berhubungan dengan residu insektisida dalam air harus berhati-hati walaupun tidak meminumnya. Apalagi diatas, karena telur, susu, daging, sayuran sudah terkontaminasi oleh residu insektisida.^{2,5}

Faktor konsentrasi/ukuran penyerapan insektisida *malathion* oleh *Hydrilla verticillata* lebih tinggi daripada sisik dan daging ikan. Ada kemungkinan tanaman ini dapat dipergunakan sebagai penyaring residu insektida dalam lingkungan akuatik dan mungkin dalam jangka waktu yang lama akan lebih efektif, terutama karena *malathion* sangat cepat dihidrolisa dan dieksresikan oleh tumbuh-tumbuhan.¹

Jika suatu bahan radiaktif diketahui aktivitasnya, maka dengan mudah dihitung beratnya. Dengan mengetahui berat setiap unsur untuk setiap 1 gram berat atom dan tetapan avogardonya (N_A), maka berat 1 uci dari suatu unsur radioaktif dapat dihitung, Tabel 2 menunjukkan perbandingan antara dosis dalam uci (mikro curi) dan dalam mg jaringan ikan mas dan *Hydrilla verticillata*. Tabel 3 menunjukkan perbandingan antara dosis dalam uci dan dalam mg jaringan organ-organ tikus.

Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa tikus yang diberi makan hewan akuatik (ikan) yang sudah terkontaminasi oleh residu *malathion* akan mengkonsentrasikan pula insektisida *malathion* dalam organ-organ tubuhnya dengan kadar/ konsentrasi yang berbeda-beda.

Urutan berdasarkan besarnya ukuran penyerapan ialah usus, ginjal, hati, otak, testes, dan daging. Tabel 3 menunjukkan bahwa *malathion* bisa dikonsentrasikan hampir ke semua jenis jaringan tubuh dengan kadar yang lebih rendah daripada kadar dalam hewan akuatik. Hal ini terjadi karena molekul *malathion* dalam tubuh mamalia cepat terhidrolisis, kemudian dieksresikan.¹

Tabel 2. Perbandingan antara Dosis dan Ukuran Penyerapan Jaringan Ikan Mas dan *Hydrilla verticillata* setelah 24 jam diberikan *Malathion Isotop ¹⁴C*

Organ Ikan Mas dan H.V.	Dosis dalam (uci dan mg)	Ukuran penyerapan (%)	Ukuran Penyerapan (mg)
Usus	40 uci	0,3810	0,0034
Ginjal	atau	0,1578	0,0014
Hati	0,89 mg	0,0580	0,0005
Otak		0,0390	0,0004
Sisik		0,0376	0,0003
Otot		0,0197	0,0002
H.V.		0,0446	0,0004

H.V. = *Hydrilla verticillata*

uci = mikro curi

Tabel 3. Rataan Ukuran Penyerapan Insektisida Malathion pada Organ Tikus setelah 24 Jam Diberi Makan Daging Ikan Mas yang telah Dikontaminasi Malathion Isotop ¹⁴C

Organ Tikus	Dosis (uci dan mg)	Ukuran Penyerapan (%)	Ukuran Penyerapan (mg)
Usus	1,9444 uci	0,1960	0,000080
Ginjal	atau	0,0809	0,000040
Hati	0,043 mg	0,0333	0,000014
Otak		0,0284	0,000012
Testes		0,0257	0,000011
Daging		0,0193	0,000008

uci = mikro curi

Oleh karena itu, jika dimakan oleh mamalia (tikus atau manusia) makanan akuatik yang sudah terkontaminasi oleh *malathion* akan masuk juga ke dalam organ tubuhnya. *Malathion* masuk ke dalam tubuh mamalia melalui makanan, pernapasan, kulit, sedangkan pengeluarannya dapat melalui urine, feces dan bersama cairan metabolik lainnya.¹ Berdasarkan hasil penelitian ini, kadar tertinggi terdapat dalam alat pencernaan sehingga sebaiknya berhati-hati dalam mengkonsumsi organ usus hewan.

Hati. Kelainan histopatologi organ hati yang diamati ialah a) derajat kelainan tingkat pertama berupa oedema, pembendungan, banyaknya eritrosit dalam sinusoid dan vena centralis, jumlah pembuluh empedu di daerah segitiga Kiernan dan pendarahan, dan b) derajat kelainan tingkat kedua, berupa banyaknya kelompok sel degenerasi dan nekrose dalam hati. Hasil yang didapatkan jumlah hewan kelompok perlakuan (A) (Tabel 4) yang mengalami kelainan hati tingkat pertama (I) adalah 21 ekor, yang dinilai positif (+++ = kelainan 11-15%), sangat nyata ($p < 0,01$) lebih banyak dibandingkan kontrol (2 ekor). Jumlah hewan kelompok A yang mengalami kelainan hati tingkat kedua (II) yang dinilai dengan positif (+ = kelainan 5%) adalah 3 ekor, tidak berbeda nyata dibandingkan kontrol (1 ekor).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis pencemaran (4 mg/kg.bb) yang ditemukan pada sayuran di Indonesia sudah dapat menyebabkan kerusakan organ hati tingkat pertama yang sangat nyata ($p < 0,01$) jika dibandingkan dengan kontrol, bila diberikan 60 hari berturut-turut. Juga terjadi kelainan tingkat dua (II) pada hati, pada kelompok perlakuan (A) walaupun tidak berbeda nyata dibandingkan dengan kontrol. Dalam kenyataannya manusia memakan produk yang mengandung pencemaran, dalam jangka waktu yang tidak dapat ditentukan. Hasil dalam penelitian ini sesuai dengan laporan Sammeh *et al.*⁹ yang menyatakan bahwa *malathion* dapat menyebabkan pembentukan vacuole, degeneratif, nekrose sel hati, granulasi pada

sitoplasma dan peningkatan kadar *uric acid*. Renata *et al.*¹¹ juga melaporkan bahwa *malathion* dapat mempengaruhi peningkatan asam *phosphates* dan *alkaline phosphates* yang mengindikasikan akan terjadinya degenerasi dan lisisnya sel-sel hati. Babu *et al.*¹² melaporkan bahwa *malathion* dapat menghambat fungsi hati untuk metabolisme (merubah) zat obat dalam hati.

Otak. Kelainan organ otak yang diamati ialah a) kelainan tingkat pertama berupa oedema, pembendungan; dan b) kelainan tingkat kedua berupa pendarahan, adanya kelompok sel-sel degenerasi dan nekrose. Tabel 4 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata antara hewan perlakuan yang diberi *malathion* dengan dosis 4 mg/kg.bb/hari berturut-turut 60 hari, dibandingkan dengan kontrol. Hal ini terjadi karena adanya *Blood Brain Barrier* yang menyebabkan kecepatan lewatnya insektisida yang sangat rendah.¹

Disamping itu, konsentrasinya dalam otak cepat menurun sehingga akumulasinya dalam otak memperlihatkan tendensi yang paling rendah.¹ Renata *et al.*¹¹ melaporkan

Tabel 4. Perbandingan Derajat Kelainan Organ Hati dan Otak dari Hewan Perlakuan dan Kontrol. Setelah 60 Hari Diberi Insektisida Malathion 96EC (Dosis Pencemaran = 4 mg/kg bb)

Derajat kelainan organ hati dari 60 pengamatan preparat	Kelompok perlakuan (A)	Kontrol
Derajat kelainan tingkat pertama*	(+++)	(+++)
Jumlah hewan yang mengalami kelainan	21 ^b	2 ^a
Derajat kelainan tingkat kedua**	(+)	(+)
Jumlah hewan yang mengalami kelainan	3a	1 ^a
Kelainan otak	Perlakuan (A)	Kontrol
Derajat kelainan tingkat pertama*	(+)	(+)
Jumlah hewan yang mengalami kelainan	(0)	(0)
Derajat kelainan tingkat kedua**	(+)	(+)
Jumlah hewan yang mengalami kelainan	0 ^a	0 ^a

1. Keterangan: superskrip berbeda pada baris yang sama menunjukkan berbeda sangat nyata.
2. * = kelainan tingkat pertama pada hati = adanya pembendungan, oedema, kelainan pada pembuluh empedu dan terdapatnya banyak eritrosit dalam sinusoid dan vena centralis
3. ** = kelainan tingkat kedua pada hati = adanya kelompok sel degenerasi dan nekrose.
4. * = kelainan tingkat pertama pada otak, oedema pembendungan, pendarahan.
5. Kelainan tingkat dua: adanya kelompok sel degenerasi dan nekrose.
6. Kelainan tingkat pertama: (+) = kelainan \pm 5%. (+++) = derajat kelainan \pm 11-15%

bahwa *malathion* dengan dosis yang besar (5, 50, 250, 500 mg/kg.bb) dalam jangka waktu yang lebih lama dapat merusak susunan syaraf pusat dengan menghambat *asetilcholinesterase* dari otak.

Simpulan

Residu *malathion* dalam air dapat diserap oleh tumbuhan air (*Hydrilla verticillata*), dapat masuk ke tubuh hewan akuatik melalui makanan, insang, kulit, sisik. Jaringan yang paling tinggi mengkonsentrasikan *malathion* ialah usus dan yang paling rendah ialah otot. *Malathion* di dalam ekosistem dapat masuk ke dalam jaringan mamalia atau mungkin manusia, melalui rantai makanan hewan atau tumbuhan akuatik. Dosis pencemaran yang ditemukan di Indonesia (4mg/kg.bb) sudah berdampak negatif pada organ hati dari tikus percobaan. Tumbuhan air *Hydrilla Verticillata* bisa menjadi salah satu pilihan untuk mengurangi pencemaran akuatik oleh *malathion*. Dalam mengkonsumsi hewan akuatik dan sayuran diusahakan dicuci dengan air, air panas atau pembersih zat kimia khusus, untuk mengurangi residu *malathion* dan menghindari memakan usus hewan akuatik. Isotop dari berbagai bahan pencemaran sebaiknya sudah dapat diproduksi di dalam negeri, untuk menghindari kendala waktu dan harga untuk memperolehnya. Hendaklah dilakukan penelitian lanjutan bagaimana pengaruh pencucian dengan air, air panas, zat kimia khusus, direbus dan digoreng terhadap residu insektisida pada hewan akuatik dan sayur yang akan dikonsumsi.

Ucapan Terima Kasih

Penulis dengan penuh rasa hormat, mengucapkan terima kasih kepada Rektor dan Direktur Program Pascasarjana IPB sebagai penyandang dana, Dekan FKH-IPB, Kepala Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi FKH-IPB dan Kepala Laboratorium Patologi FKH-IPB, yang telah menyediakan fasilitas dan semua pihak yang membantu penelitian ini.

Daftar Acuan

1. Matsumura F. *Toxicology of Insecticides*. 2 nd. Ed. New York: Plenum Press, 1995.
2. Rai AK, Ahmad AH, Sing SP, Hore SK, Sharma LD. Detection of Carbaryl Residu by HPLC in Foods of Plant and Animal Origin in Kumaon

- Region of Uttarakhand. *Toxicol. Int* 2008; 15(2): 103-109.
3. FAO/WHO. *Accumulation on the Toxicity of Pesticides Residues in food*, Report of Joint Meeting of the WHO Expert Committee on Pesticide Residues and the FAO Committee on Pesticide in Agriculture 1986; 13: 3-12.
4. Lembaga Ekologi Universitas Pajajaran. *Pemeriksaan Pestisida pada Beberapa Sayuran*. Proyek Studi Sektor Regional. Laporan Penelitian Lingkungan 1978/1979.
5. Suwartapura D. *Kadar Residu Pestisida Diazinon pada Sayuran Petsai setelah Pengolahan biasa*. Tesis Fakultas Pascasarjana IPB, Bogor, 1981.
6. Ishak H, Mappau Z, Wahid I. Uji kerentanan aedes aegypti terhadap *malathion* dan efektivitas 3 jenis insektisida. *J. Medika Nusantara* 2005; 26(4).
7. Daniel. Ketika larva dan nyamuk aedes aegypti dewasa sudah kebal terhadap insektisida. *Majalah Farmacia* 2008; 7(7).
8. Mehta G, Singh SP, Panday SK, Sharma LD. Cytotoxic response of endosulfan and chlorpyrifos pesticides in poultry lymphocyte culture. *Toxicol. Int* 2008; 15(2): 97-101.
9. Sameeh AM, Heikal TM, Mossa AH. Biochemical and Histopathological Effects os Formulations Containing Malathion and Spinosad in Rats. *Toxicol. Int* 2008; 15(2): 71-78.
10. Steel RGD. *Torrie JH. Prinsip dan Prosedur Statistik*. Terjemahan: B. Sumantri. Jakarta: PT. Gramedi Pustaka Utama, 1995.
11. Renata S, Bhattacharya S, Jha B, Sen P, Anand A. Malathion Induced changes on Hepatic Acid and Alkaline phosphatases in Developing Rats. *J. Inst. Medicine* 2001; 23: 70-72.
12. Babu NS, Malik JK, Rao GS, Aggarwal M, Ranganathan V. Effects of Subchronic Malathion Exposure on the Pharmacokinetic Disposition of Pelfoxxacin. *Environ Toxcol Pharmacol* 2006; 22(2): 167-171.