

# Efek Ekstrak *Sterculia quadrifida* R.Br. Terhadap Kandungan Radikal Bebas Pada Organ Hati *Oreochromis niloticus* Akibat Pencemaran Logam Berat

Jannes Bastian Selly<sup>1)\*</sup>, Abdurrouf<sup>2)</sup>, Unggul P. Juswono<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Program Studi Magister Ilmu Fisika, Jurusan Fisika, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya

<sup>2)</sup> Jurusan Fisika, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya

Diterima 11 Juni 2015, direvisi 26 Agustus 2014

## ABSTRAK

*Sterculia quadrifida* R.Br. dikenal dengan nama faloak, merupakan salah satu tanaman yang pada kulit batangnya terkandung beberapa jenis senyawa antioksidan alami. Penelitian ini menunjukkan bahwa kandungan senyawa antioksidan pada ekstrak faloak, terbukti dapat menurunkan kandungan radikal bebas pada organ hati ikan nila (*Oreochromis niloticus*) yang tercemar logam Pb, Cd dan Hg. Konsentrasi logam berbanding lurus dengan kandungan radikal bebas pada organ, sedangkan kandungan radikal bebas berbanding terbalik dengan konsentrasi ekstrak faloak yang diberikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi faloak 16,00mg/mL merupakan konsentrasi yang paling efektif dalam menurunkan kandungan radikal bebas pada organ hati ikan nila. Jenis dan kandungan radikal bebas pada organ diidentifikasi dengan pengujian *Elektron Spin Resonansi* (ESR).

**Kata kunci** : antioksidan, ESR, logam berat, organ hati ikan nila, radikal bebas.

## ABSTRACT

*Sterculia quadrifida* R.Br. is known with the name of Faloak. It is a plant whose bark has been containing several natural antioxidant compounds. Research shows that antioxidant compounds of Faloak extract can reduce free radicals content in liver organ of nila fish (*Oreochromis niloticus*) that is contaminated by metals such as Pb, Cd and Hg. The concentration of metals is directly proportional with free radicals content of the organ, but free radicals content is inversely proportional with the concentration of faloak extract. Result of research indicates that faloak concentration of 16,00mg/mL is the most effective concentration in reducing free radicals content in liver organ of nila fish. Type and content of free radicals in the organ are identified with Electron Spin Resonance (ESR) test.

**Keywords** : antioxidant, ESR, heavy metals, liver organ of nila fish, free radicals.

## PENDAHULUAN

Atom atau molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit luar disebut sebagai radikal bebas. Radikal bebas atau oksidan, berada dalam kondisi yang tidak stabil dan cenderung untuk melengkapi pasangan elektron dengan cara berikatan dengan atom atau molekul lain [1]. Radikal bebas yang berada dalam tubuh akan berinteraksi dengan

sel-sel tubuh dan menyebabkan terjadi mutasi sel sehingga mengakibatkan muncul berbagai penyakit hingga kematian [2].

Penelitian terdahulu menjelaskan bahwa teridentifikasi beberapa jenis radikal bebas pada organ ikan nila yang media hidupnya tercemar oleh logam berat jenis Pb, Cd dan Hg [3]. Logam berat menjadi salah satu bahan pencemar perairan yang dapat masuk ke dalam tubuh organisme melalui sistem pernapasan, maupun sistem pencernaan [4]. Hati merupakan organ yang berperan penting dalam proses detoksifikasi berbagai zat racun dalam tubuh, sehingga logam berat dalam tubuh akan

\*Corresponding author:

E-mail: bastian.jannes04@gmail.com

terakumulasi pada organ hati. Akumulasi logam berat akan mengakibatkan terbentuknya radikal bebas dan terjadi stress oksidatif [5].

Antioksidan merupakan senyawa yang digunakan untuk membantu sistem pertahanan tubuh dalam menangkal radikal bebas. Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br) merupakan salah satu jenis tanaman yang pada kulit batangnya, terkandung senyawa alkaloid, terpenoid, fenol dan flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan [6].

Dalam tulisan ini akan dipaparkan pengaruh pemberian ekstrak kulit batang faloak, terhadap penurunan kandungan radikal bebas yang teridentifikasi pada organ hati ikan nila yang media hidupnya tercemar oleh logam berat timbal (Pb), kadmium (Cd), dan merkuri (Hg).

## METODE PENELITIAN

Sampel pada penelitian ini adalah organ hati ikan nila lokal yang berumur 1 bulan, dengan panjang tubuh 8-10 cm dan massa 10-15 gram. Ikan dibagi dalam kelompok kontrol dan kelompok eksperimen. Pada ke lompek kontrol, ikan dipelihara dalam air yang tercemar oleh logam berat tanpa diberikan ekstrak faloak, sedangkan untuk kelompok eksperimen, setelah ikan dipelihara dalam air yang tercemar logam berat, ikan diberikan ekstrak faloak.

Ikan dipelihara dalam akuarium dengan kepadatan 3 liter air/ekor, selama 14 hari dan diberi pencemar logam Pb, Cd dan Hg dengan 7 variasi konsentrasi yang berbeda. Logam Pb divariasikan konsentrasinya menjadi 0,2 ppm, 0,4 ppm, 0,6 ppm, 0,8 ppm, 1,0 ppm, 1,2 ppm dan 1,4 ppm. Logam Cd 0,02 ppm; 0,04 ppm; 0,06 ppm, 0,08 ppm, 0,10 ppm, 0,12 ppm dan 0,14ppm. Logam Hg 0,006 ppm, 0,008 ppm, 0,010 ppm, 0,012 ppm, 0,014 ppm, 0,016 ppm dan 0,018ppm. Setelah 14 hari, organ hati kemudian diambil dan diidentifikasi kandungan radikal bebasnya. Logam Pb, Cd dan Hg tidak dapat larut dalam air, sehingga digunakan larutan  $Pb(NO_3)_2$ ,  $Cd(NO_3)_2$ , dan  $Pb(NO_3)_2$ .

Organ hati yang akan diuji, dimasukkan dalam tabung berukuran 2 cm, kemudian ditempatkan pada koil dan diteliti menggunakan peralatan ESR seperti ditunjukkan dalam Gambar 1. Peralatan ESR yang digunakan merupakan ESR *Leybold Heracus* yang terdiri dari (1) kumparan Helmholtz, (2) osiloskop, (3)

catu daya sebagai penyedia tegangan, (4) alat pengendali frekuensi ESR, dan (5) amperemeter.



Gambar 1. Rangkaian Peralatan ESR *Leybold Heracus*

Arus listrik akan menimbulkan medan magnet pada kumparan Helmholtz sehingga menyebabkan terjadi efek Zeeman pada kulit-kulit atom dari sampel uji. Besarnya medan magnet dapat dihitung menggunakan persamaan (1) berikut

$$B_{eks} = \mu_0 \left( \frac{4}{5} \right)^{\frac{3}{2}} \frac{n}{r} I \quad (1)$$

Dimana,  $\mu_0$  merupakan tetapan permeabilitas ruang hampa yaitu  $1,2566 \times 10^{-6}$  Vs/Am. Jumlah lilitan ( $n$ ) dan jari-jari kumparan ( $r$ ) pada kumparan Helmholtz masing-masing 320 lilitan dan 6,8 cm. Arus ( $I$ ) yang dipakai dalam penelitian ini yaitu sebesar 0,295-0,305 A, sehingga besar medan magnet yang ditimbulkan pada kumparan helmoltz berada pada rentang  $1,27 \times 10^{-3}T - 1,3 \times 10^{-3} T$ .

Atom atau molekul radikal, memiliki elektron yang tidak berpasangan. Elektron ini akan menyerap energi dari gelombang elektromagnetik dari koil sehingga mengalami eksitasi dan deeksitasi. Proses ini menyebabkan elektron mengalami resonansi dan menimbulkan gelombang sinusoidal. Elektron yang mengalami resonansi dapat dijabarkan dalam persamaan resonansi sebagai berikut

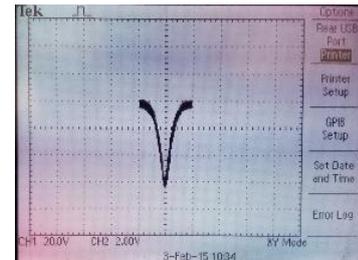
$$hf = g\mu_B B \quad (2)$$

Rentang frekuensi ( $f$ ) yang digunakan dalam penelitian ini berkisar antara 22,7 MHz – 75 MHz. Sementara,  $\mu_B$  merupakan konstanta magneton Bohr yaitu  $9,273 \times 10^{-24}$ , sedangkan  $h$  merupakan konstanta planck yaitu  $6,63 \times 10^{-34}$   $Ws^{-2}$ . Sedangkan  $B$  merupakan besarnya medan magnet eksternal yang dihitung berdasarkan persamaan (1). Berdasarkan persamaan ini dapat diketahui nilai faktor  $g$  dari sampel uji. Setiap atom atau molekul yang bersifat radikal

memiliki nilai faktor  $g$  yang berbeda-beda, sehingga dapat diidentifikasi jenis radikal bebas yang terkandung dalam sampel uji.

Gelombang sinusoidal yang dihasilkan dari resonansi elektron pada sampel dan gelombang elektromagnetik dari alat, apabila dipadukan akan menghasilkan kurva lissajous yang ditampilkan dalam osiloskop seperti ditunjukkan pada Gambar 2. Kurva lissajous merupakan pemetaan dua buah gelombang sinusoidal dan luas kurva lissajous menggambarkan besarnya amplitudo masing-masing gelombang. Besarnya amplitudo sebanding dengan kuadrat dari intensitas, sehingga luas kurva lissajous dapat dianggap sebagai luas kurva radikal. Semakin besar amplitudo gelombang yang dihasilkan sampel uji, makin besar pula luas kurva radikal, dengan kata lain intensitas radikal juga makin besar. Dalam penelitian ini, perubahan luas kurva lissajous menunjukkan perubahan intensitas atau kandungan radikal bebas.

Ikan yang hidup didalam air tercemar, kemudian dipindahkan ke air bersih, dan dipelihara selama 14 hari sambil diberikan ekstrak faloak. Ekstrak faloak diperoleh dengan melakukan teknik maserasi pada serbuk kulit batang faloak. Berdasarkan penelitian terdahulu pelarut yang mampu menghasilkan ekstrak lebih banyak adalah etanol 96%, oleh karena itu dalam penelitian ini juga digunakan etanol 96% sebagai pelarut. Ekstrak dibagi dalam 7 konsentrasi berbeda yaitu 0,25mg/mL, 0,50mg/mL, 1,00mg/mL, 2,00mg/mL, 4,00mg/mL, 8,00mg/mL dan 16mg/mL. Rentang konsentrasi faloak dipilih dengan mempertimbangkan batas aman konsumsi antioksidan yaitu pada rentang 2,00mg/mL sampai 4,00mg/mL. Dalam Penelitian ini ingin diketahui pengaruh yang ditimbulkan apabila konsentrasi yang diberikan mulai dari konsentrasi yang lebih kecil sampai pada konsentrasi yang lebih besar. Setiap konsentrasi ekstrak dicampurkan pada 100gram pakan ikan. Pakan ikan yang digunakan adalah pakan standar untuk budidaya ikan nila. Pemberian pakan didasarkan pada massa ikan, yaitu 5% dari massa badan ikan, dan diberikan dengan frekuensi 3 kali sehari. Setelah 14 hari organ hati diambil dan diteliti dengan ESR untuk mengetahui pengaruh ekstrak terhadap kandungan radikal bebas.



Gambar 2. Kurva lissajous pada osiloskop yang dihasilkan dari kalibrasi radikal DPPH

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Logam berat yang mencemari air tempat pemeliharaan ikan nila mengakibatkan teridentifikasi beberapa jenis radikal bebas pada organ hati ikan nila. Jenis dan kandungan radikal yang teridentifikasi pada organ hati ikan, bergantung pada jenis logam berat pencemarnya. Berdasarkan perhitungan nilai medan magnet eksternal menggunakan persamaan (1) dan substitusi nilai tersebut kedalam persamaan (2), maka diperoleh nilai faktor  $g$  untuk mengidentifikasi jenis radikal bebas pada sampel organ hati ikan nila. Identifikasi jenis radikal pada organ hati ikan nila akibat logam berat Pb, Cd dan Hg ditampilkan dalam Tabel 1.

Berdasarkan data nilai faktor  $g$  dapat diidentifikasi bahwa, radikal bebas yang ditimbulkan oleh pencemaran logam Pb adalah radikal superoksida ( $O_2^-$ ), besi (II) sulfida ( $FeS$ ) dan ion karbondioksida ( $CO_2^-$ ). Logam Cd menimbulkan radikal superoksida ( $O_2^-$ ) dan tembaga (Cu), sedangkan logam Hg menimbulkan radikal superoksida ( $O_2^-$ ).

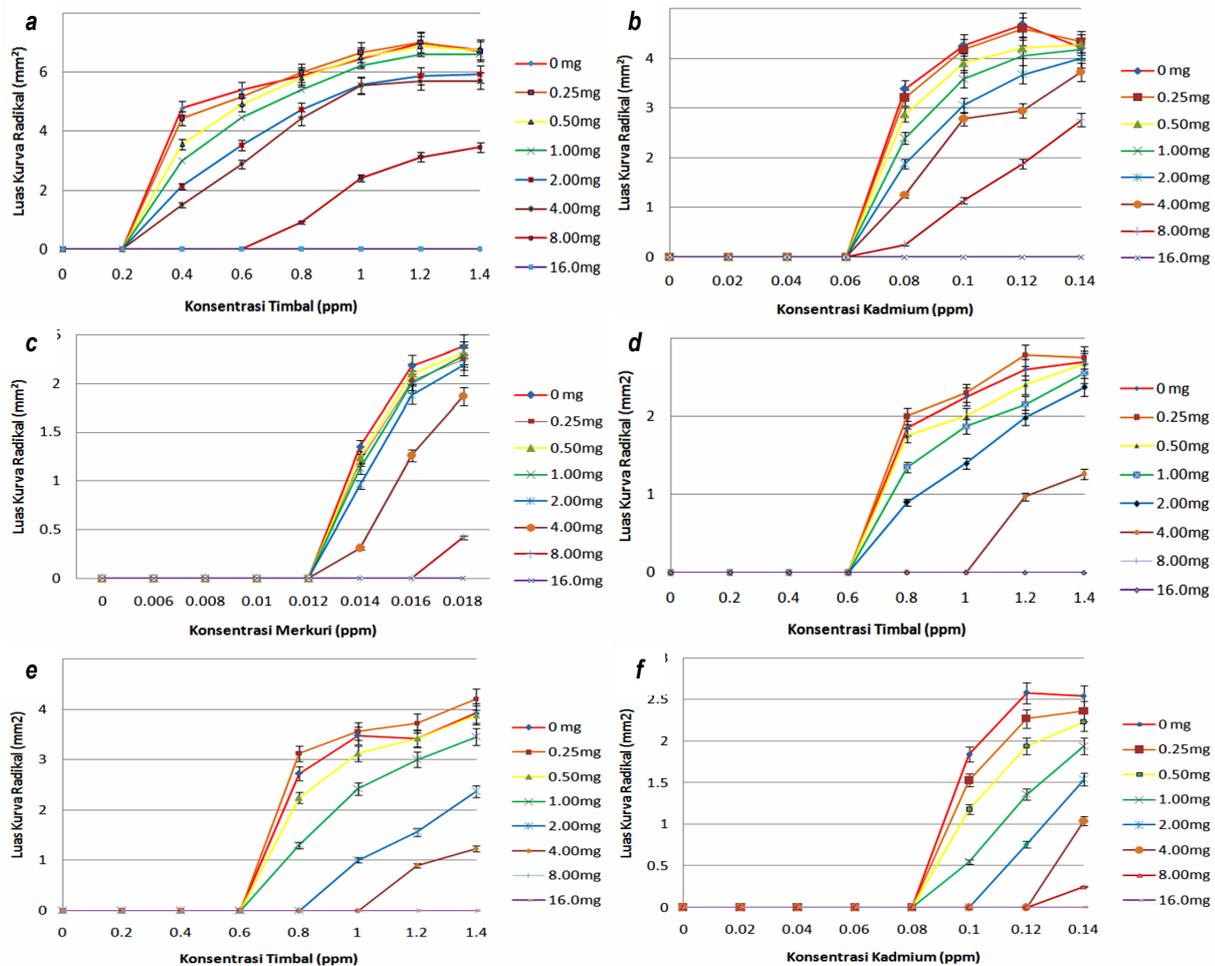
Radikal yang terbentuk, merupakan dampak dari adanya interaksi antara logam berat, dengan komponen sel, seperti protein, dan lemak. Logam berat yang terkandung pada air, dapat masuk ke dalam sel melalui membran sel. Ketika masuk ke dalam sel, logam akan tertimbun pada membran sel, berikatan dengan protein dan mengakibatkan denaturasi protein [3]. Konsentrasi logam berat pada perairan mengakibatkan terjadi ketidak seimbangan larutan, sehingga terjadi kebocoran elektron. Elektron bebas yang ada dapat berinteraksi dengan molekul di sekitar sehingga terbentuk radikal bebas [3]. Radikal bebas ketika berinteraksi dengan atom atau molekul yang bukan radikal, maka akan terbentuk radikal

baru. Reaksi ini akan berlangsung secara terus menerus hingga terjadi stress oksidatif, dimana jumlah radikal pada tubuh, melebihi jumlah antioksidan penetralisirnya. Keadaan ini dapat mengakibatkan kerusakan sel, hingga kematian [7]. Pemberian ekstrak faloak, terbukti dapat menurunkan kandungan radikal bebas yang terdapat pada organ hati ikan. Pengaruh ekstrak faloak terhadap penurunan kandungan radikal

bebas pada organ hati, ditampilkan dalam plot grafik 2 dimensi dimana sumbu y merupakan luas kurva *lissajous* yang terbentuk akibat adanya resonansi elektron pada sampel radikal, sedangkan sumbu x merupakan konsentrasi dari masing-masing logam berat pencemar yang divariasikan dalam 7 variasi. Grafik data penelitian ditampilkan dalam Gambar 3a hingga Gambar 3f.

**Tabel 1.** Identifikasi jenis radikal pada organ hati ikan nila yang tercemar logam berat Pb, Cd dan Hg.

No	Logam Berat	Medan Magnet Eksternal (B)	Faktor g	Jenis Radikal
1	Pb	$1,29 \times 10^{-3}$ T	2,0346	$O_2^-$
		$1,29 \times 10^{-3}$ T	2,0007	$CO_2^-$
		$1,28 \times 10^{-3}$ T	1,860	FeS
2	Cd	$1,29 \times 10^{-3}$ T	2,0346	$O_2^-$
		$1,27 \times 10^{-3}$ T	1,997	Cu
3	Hg	$1,29 \times 10^{-3}$ T	2,0346	$O_2^-$



**Gambar 3.** Kandungan radikal  $O_2^-$  akibat pencemaran berbagai konsentrasi (a) logam timbal, (b) logam kadmium, dan (c) merkuri; (d) kandungan radikal  $CO_2^-$  dan (e) radikal FeS akibat pencemaran berbagai konsentrasi timbal; (f) radikal Cu akibat pencemaran berbagai konsentrasi logam kadmium; sebelum dan setelah pemberian ekstrak faloak berbagai konsentrasi.

Trend garis pada grafik di setiap gambar mewakili variasi konsentrasi ekstrak faloak yang diberikan. Trend garis pada kelompok kontrol merupakan patokan untuk mengetahui perubahan kandungan radikal yang terjadi pada organ hati ikan nila setelah diberikan ekstrak faloak berbagai konsentrasi.

Berdasarkan grafik pada Gambar 3a-3f terlihat bahwa pada kelompok kontrol, semakin besar konsentrasi logam yang diberikan, makin besar pula luas kurva radikal yang terbentuk. Akan tetapi pada beberapa sampel, terlihat bahwa meskipun konsentrasi pencemar yang diberikan semakin tinggi, kandungan radikal bebas tidak meningkat, bahkan ada juga yang mengalami penurunan. Keadaan merupakan keadaan tunak (*steady state*). Organ hati pada keadaan tunak, tidak lagi memiliki kemampuan untuk mengakumulasi logam berat, sehingga radikal yang terbentuk cenderung tetap bahkan menurun [3].

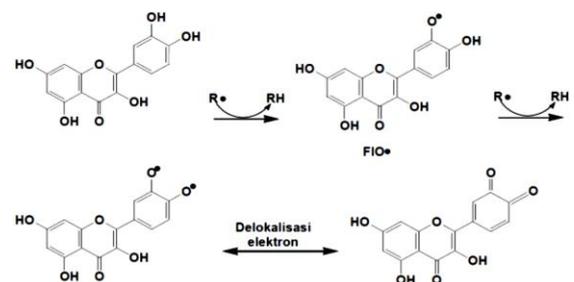
Akumulasi logam berat yang semakin banyak, akan memperbesar kemungkinan logam untuk berinteraksi dengan komponen sel, sehingga memperbesar pula kemungkinan terbentuknya radikal bebas. Hati merupakan organ detoksifikasi, dimana zat-zat racun seperti logam berat dalam tubuh akan disalurkan dan diproses. Timbunan logam pada hati memperbesar resiko terbentuknya radikal bebas pada organ ini.

Pemberian ekstrak faloak dengan konsentrasi yang berbeda menyebabkan penurunan kandungan radikal bebas yang berbeda pula. Trend garis yang berada dibawah garis untuk kelompok kontrol menunjukkan bahwa terjadi penurunan kandungan radikal bebas pada konsentrasi ekstrak faloak tersebut. Berdasarkan data yang diperoleh, konsentrasi faloak antara 0,25mg/mL sampai 2,00mg/mL, menunjukkan efek penurunan kandungan radikal bebas yang sangat kecil. Hal ini terlihat dari trend garis pada kelompok ini yang hanya bergeser sedikit di bawah trend garis kelompok kontrol. Konsentrasi yang menunjukkan pergeseran trend garis yang jauh di bawah kelompok kontrol adalah pada konsentrasi ekstrak faloak 4,00 mg/mL sampai dengan 8,00 mg/mL. Untuk konsentrasi yang lebih tinggi yaitu 16,00 mg/mL sudah tidak terbentuk lagi kurva *lissajous*, sehingga trend garis untuk konsentrasi ini datar pada sumbu  $y = 0$ . Pada keadaan ini, dapat diasumsikan bahwa tidak

terkandung radikal bebas pada organ hati ikan nila, karena tidak terjadi lagi resonansi elektron yang menimbulkan kurva *lissajous*.

Ekstrak faloak mengandung senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak kulit batang faloak ini adalah terpenoid, fenolik alkaloid, fenol dan flavonoid. Terpenoid merupakan senyawa yang terbentuk dari ikatan isoprene ( $C_5H_8$ ). Isoprene merupakan struktur ikatan dasar pembentuk rantai likopen ( $C_{40}H_{58}$ ). Likopen memiliki banyak ikatan rangkap yang dapat menyerap energi radikal sehingga mengurangi efek toksik dari radikal bebas [8].

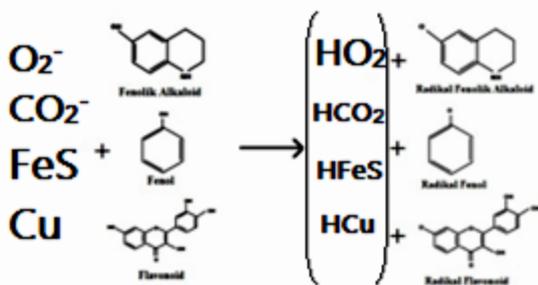
Senyawa fenolik alkaloid, fenol dan flavonoid, masing-masing memiliki gugus fungsi OH dalam struktur kimianya. Fenolik alkaloid dan fenol memiliki 1 gugus, sedangkan flavonoid memiliki 5 gugus. Gugus fungsi OH merupakan gugus fungsi yang berpotensi sebagai pendonor elektron dari senyawa antioksidan, karena gugus ini memiliki ikatan yang lemah. Atom H yang memiliki elektron tunggal berperan sebagai donor untuk melengkapi pasangan elektron pada radikal bebas. Senyawa flavonoid sebagai antioksidan selain berperan dalam donor atom H, juga dapat berperan sebagai radikal *scavenger*. Mekanisme reaksi radikal *scavenger* ditunjukkan dalam Gambar 4.



**Gambar 4.** Mekanisme reaksi radikal *scavenger* senyawa flavonoid [9].

Interaksi antara senyawa antioksidan dan radikal akan menghasilkan molekul baru yang lebih stabil dan radikal antioksidan. Radikal antioksidan yang terbentuk bersifat stabil, dan tidak dapat berikatan dengan molekul lain membentuk radikal baru.

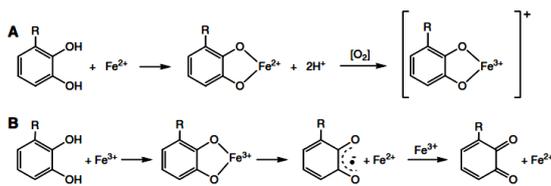
Mekanisme donor elektron pada radikal  $O_2$ ,  $CO_2^-$ , FeS dan Cu yang terbentuk dalam penelitian ini dapat terjadi dengan reaksi seperti pada Gambar 5.



**Gambar 5.** Interaksi antara radikal  $O_2^-$ ,  $CO_2^-$ , FeS dan Cu pada organ hati dengan senyawa fenolik alkaloid, fenol dan flavonoid dari ekstrak falloak

Jenis radikal  $O_2^-$ ,  $CO_2^-$ , dan Cu, merupakan radikal yang membutuhkan donor 1 elektron untuk dapat stabil, sedangkan radikal FeS membutuhkan 2 (dua) elektron. Mekanisme interaksi untuk radikal FeS dapat terjadi dengan senyawa flavonoid melalui mekanisme radikal *scavenger*, sehingga terbentuk radikal fenoksil yang stabil dan sebuah molekul baru yang lebih stabil

Senyawa flavonoid dapat pula berperan sebagai *chelator*, karena dapat mengikat logam [10]. Mekanisme pengikatan logam oleh flavonoid ditunjukkan dalam Gambar 6.



**Gambar 6.** Interaksi *chelator* senyawa polifenol dari ekstrak falloak [10]

*Chelator* memiliki peran yang penting dalam mengikat logam dalam tubuh. Logam Fe dan Cu, selain sebagai radikal bebas, juga merupakan sumber pembentukan radikal oksigen reaktif/ *reactive oxygen species* (ROS). Flavonoid dapat dengan mudah mengikat logam, serta menghasilkan senyawa kompleks Fe(II), Fe(III) dan Cu(I) yang lebih stabil<sup>[11]</sup>.

## KESIMPULAN

Pencemaran logam Pb, Cd dan Hg mengakibatkan teridentifikasi radikal  $O_2^-$ ,  $CO_2^-$  Cu dan FeS pada organ hati ikan nila. Ekstrak falloak yang mengandung antioksidan dapat menurunkan kandungan radikal bebas yang

terkandung dalam organ hati ikan nila. Konsentrasi ekstrak falloak yang paling baik dalam menurunkan kandungan radikal bebas pada organ hati adalah 16mg/mL. Hasil reaksi antara antioksidan pada ekstrak dengan radikal bebas menghasilkan molekul baru yang lebih stabil dan tidak berbahaya bagi tubuh.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih ditunjukkan kepada Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi (DIKTI) melalui Beasiswa Pendidikan Pascasarjana Dalam Negeri (BPPDN) yang telah mendanai penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Pala, F.S., & Kymet, T., (2007). Free radicals: Our enemies or friends? *Advances in Molecular Biology*, (I), 63-68.
- [2] Syaifudin, M., (2005). Indikator biokimia sel terhadap radiasi pengion. *Buletin ALARA* 6(3), 125-131.
- [3] Berlianti, N.A., (2014). Studi tentang pengaruh limbah pencemar terhadap kandungan radikal bebas pada organ insang ikan nila (*Oreochromis niloticus*). *Jurnal Natural B*, 2(4), 355-359.
- [4] Darmono (2006). *Lingkungan Hidup dan Pencemarannya*. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press)
- [5] Siregar, Y.I., Zamri, A., Putra, H., (2012). Penyerapan timbal (Pb) pada sistem organ ikan mas. *Jurnal Ilmu Lingkungan*. Universitas Riau, Pekanbaru.
- [6] Siswadi, Dani H.S., Grace S.S., and Heny R., (2013). *The potency of falloak's (Sterculia quadrifida R.Br 1844) active compounds as natural remedy*. Kupang Forest Research Institute.
- [7] Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82:47-95.
- [8] Donuata, P.B. (2014). Pengaruh aparan radiasi gamma dan pemberian ekstrak bagian putih semangka (*Citrullus vulgaris* Schrad) terhadap kesehatan ginjal pada hewan coba mencit. *Jurnal Natural B*, 2(4), Oktober 2014.

- [9] Chen, J.W., Zhu, Z.Q., Hu, T.X., Zhu, D.Y. (2002). Structure-activity relationship of natural flavonoids in hydroxyl radical-scavenging effects. *Acta Pharmacol Sin.* 2002 Jul; **23(7)**: 667-72.
- [10] Perron, N.R., & Brumaghim, J.L. (2009). A review of antioxidant mechanism of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **53(2)**, 75-100.
- [11] Grazul, M., & Budzisz, E. (2009). Biological activity of metal ions complexes chromones, coumarins and flavones. *Coordination Chemistry Reviews*, **253**, 2588-2598.