

PERAN MODEL ZEBRAFISH (*Danio rerio*) DALAM SKRINING SENYAWA BAHAN ALAM NUSANTARA: TINJAUAN DAN PROSPEKNYA DI WILAYAH WALLACEA

Wahyuni Agus^{1*}

¹Jurusan Kimia, Universitas Negeri Makassar, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received : 17, September, 2025

Accepted : 21, Oktober, 2025

Published : 30, Oktober, 2025

KEYWORD

Zebrafish, Skrining Senyawa Alam, Wallacea, Bioaktivitas

Zebrafish, Natural Product Screening, Wallacea, Bioactivity

CORRESPONDING AUTHOR

Nama : Wahyuni Agus

Address : Nayla Residence, Jl. Ana Gowa, Bontoala, Kec. Pallangga, Kab. Gowa, Sulawesi Selatan

E-mail : wahyuni.agus@unm.ac.id

No. Tlp : +6281312586170

ABSTRACT

Pemanfaatan model zebrafish (*Danio rerio*) dalam skrining senyawa bahan alam terus berkembang karena kemiripan biologisnya dengan vertebrata lain, perkembangan embrio yang cepat, serta sensitivitas tinggi terhadap perubahan fenotipik. Kawasan Wallacea yang kaya keanekaragaman hayati menyediakan sumber metabolit sekunder dengan potensi bioaktivitas yang belum banyak dieksplorasi, sehingga diperlukan telaah mengenai prospek penggunaan zebrafish sebagai platform uji awal. Artikel ini mengulas peran zebrafish dalam skrining toksisitas dan bioaktivitas senyawa alam Nusantara dengan penekanan pada implementasinya di Wallacea. Kajian dilakukan melalui penelusuran literatur dari basis data nasional dan internasional serta analisis terhadap tren penggunaan model ini. Hasil telaah menunjukkan bahwa zebrafish merupakan model yang efisien dan serbaguna untuk evaluasi toksisitas akut, pengamatan morfologi, aktivitas angiogenik dan antiangiogenik, respons inflamasi, serta perubahan perilaku. Integrasi model transgenik dan bioassay multi-level memungkinkan identifikasi dini mekanisme aksi senyawa. Selain itu, pengembangan Wallacea Natural Product Bioactivity Library berpotensi memperkuat pemetaan kandidat senyawa unggul dari flora endemik. Secara keseluruhan, skrining berbasis zebrafish menawarkan pendekatan cepat, sensitif, dan terstandarisasi yang dapat mempercepat eksplorasi bahan alam serta mendukung pengembangan riset pra-klinik di wilayah Wallacea.

*The application of zebrafish (*Danio rerio*) as a model for natural product screening continues to advance due to its vertebrate-like biological characteristics, rapid embryonic development, and high sensitivity to phenotypic alterations. The Wallacea region, known for its exceptional biodiversity, provides a rich source of secondary metabolites with unexplored bioactive potential, highlighting the need to evaluate zebrafish as an early-stage screening platform. This article reviews the role of zebrafish in the toxicity and bioactivity assessment of Indonesian natural products, with emphasis on its prospective implementation in Wallacea. Literature was collected from national and international scientific databases, followed by comparative analysis of current trends in zebrafish-based assays. The review shows that zebrafish is an efficient and versatile model for analyzing acute toxicity, morphological alterations, angiogenic and anti-angiogenic responses, inflammation, and behavioral changes. The integration of transgenic lines and multi-level bioassays enables early identification of potential mechanisms of action. Furthermore, the development of a Wallacea Natural Product Bioactivity Library may strengthen the mapping and prioritization of promising bioactive compounds from regional endemic flora. Overall, zebrafish-based screening provides a rapid, sensitive, and standardized approach that can accelerate natural product exploration and support preclinical research development in the Wallacea region.*

PENDAHULUAN

Skrining senyawa bioaktif dari bahan alam semakin memperoleh perhatian luas seiring meningkatnya kebutuhan pengembangan obat baru yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan. Indonesia, sebagai salah satu negara megabiodiversitas, menyimpan potensi besar dalam eksplorasi metabolit sekunder dari flora tropis. Namun, pengembangan bahan alam menjadi kandidat obat sering terhambat oleh kurangnya metode skrining awal yang cepat, sensitif, dan mampu menggambarkan respons biologis secara komprehensif. Hal ini menuntut adanya platform biologis yang dapat menghubungkan data toksisitas dan bioaktivitas sejak tahap awal penelitian.

Pendekatan konvensional melalui pengujian *in vitro* maupun *in vivo* pada hewan uji mamalia membutuhkan biaya besar, waktu panjang, serta fasilitas laboratorium yang kompleks. Keterbatasan ini menyebabkan banyak potensi senyawa bioaktif dari biodiversitas Indonesia, termasuk dari kawasan Wallacea, belum dievaluasi secara optimal. Wilayah Wallacea yang kaya spesies endemik memiliki peluang besar sebagai sumber senyawa bioaktif baru, namun riset skriningnya masih berjalan lambat. Karena itu, diperlukan model organisme yang lebih ekonomis, efisien, dan mudah diadaptasikan untuk skrining awal senyawa bahan alam.

Model zebrafish (*Danio rerio*) telah menjadi pilihan unggulan sebagai sistem skrining praklinik awal karena memiliki kemiripan genetik signifikan dengan manusia, perkembangan embrio yang cepat, dan tubuh yang transparan sehingga memudahkan observasi fenotipik maupun molekuler (Kimmel et al., 1995)(Lieschke & Currie, 2007). Selain itu, berbagai studi terbaru menunjukkan keberhasilan penggunaan zebrafish dalam menguji toksisitas, potensi antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan aktivitas farmakologis lainnya dari senyawa bahan alam (Zhang et al., 2023)(Choi et al., 2021). Kemampuan ini menjadikan zebrafish sebagai platform ideal untuk mempercepat identifikasi awal senyawa bioaktif.

Penelitian di Indonesia juga mulai menunjukkan tren peningkatan penggunaan zebrafish dalam mengevaluasi ekstrak tumbuhan lokal. Salah satu penelitian dilakukan oleh (Agus W et al., 2021) yang melaporkan toksisitas akut ekstrak *Tacca leontopetaloides* dan *Tacca palmata* menggunakan embrio zebrafish. Studi tersebut menunjukkan perubahan morfologi dan respons perkembangan sebagai indikator keamanan senyawa, sehingga menegaskan relevansi zebrafish sebagai model skrining awal bahan alam Nusantara. Meskipun demikian, penelitian yang secara spesifik mengevaluasi flora endemik Wallacea masih sangat terbatas, sehingga potensi bioaktif wilayah ini belum sepenuhnya diungkap.

Selain potensi uji toksisitas dan bioaktivitas, zebrafish juga menawarkan keunggulan melalui pendekatan modern seperti penggunaan garis transgenik, pemetaan jalur molekuler, serta analisis perilaku tingkat lanjut (Lawrence, 2007). Kemampuan ini memungkinkan peneliti untuk memahami mekanisme aksi senyawa sejak tahap awal, sehingga membantu pemilihan kandidat senyawa yang paling menjanjikan untuk pengembangan lanjut. Integrasi kekayaan biodiversitas Wallacea dengan teknologi zebrafish memberikan peluang besar untuk menciptakan peta riset bahan alam Nusantara yang lebih sistematis dan terarah.

Berdasarkan kondisi tersebut, penelitian ini bertujuan mengkaji penggunaan model zebrafish dalam skrining senyawa bahan alam Nusantara dengan penekanan khusus pada potensi implementasinya di kawasan Wallacea. Kajian ini menyajikan tinjauan teoritis, kompilasi penelitian terdahulu, serta analisis prospek riset berbasis zebrafish di wilayah kaya biodiversitas tersebut. Kebaruan dari kajian ini terletak pada integrasi perspektif biodiversitas Wallacea dengan pendekatan modern skrining berbasis zebrafish, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan riset bahan alam Indonesia.

METODE

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan *narrative review* yang berfokus pada pemetaan perkembangan riset mengenai penggunaan zebrafish (*Danio rerio*) sebagai model biologis dalam skrining senyawa bahan alam Nusantara, dengan penekanan khusus pada potensi implementasinya di kawasan Wallacea. Proses telaah literatur dilakukan melalui penelusuran basis data ilmiah terindeks seperti Google Scholar, PubMed, Scopus, dan ScienceDirect tanpa batasan geografis. Kriteria inklusi mencakup artikel yang membahas toksisitas, *drug screening*, uji aktivitas biologis, serta pengembangan metode berbasis zebrafish. Selain itu, referensi klasik yang memiliki kontribusi fundamental terhadap metodologi zebrafish tetap disertakan sebagai dasar teoretis.

Proses seleksi literatur dilakukan dengan menyaring judul, abstrak, dan isi artikel menggunakan kata kunci seperti “zebrafish toxicity”, “natural product screening”, “Indonesian medicinal plants”, “bioassay”, dan “Wallacea biodiversity”. Artikel yang tidak relevan dengan topik skrining senyawa bahan alam atau yang tidak melibatkan model zebrafish dikeluarkan dari analisis. Literatur yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara naratif untuk mengidentifikasi tren penelitian, ragam metode bioassay yang digunakan, serta peluang integrasi model zebrafish dalam eksplorasi metabolit sekunder khas Nusantara.

Data yang dikumpulkan disintesis melalui pendekatan analisis tematik untuk mengelompokkan informasi berdasarkan topik utama, seperti keunggulan model zebrafish, efektivitasnya dalam *high-throughput screening*, temuan aktivitas biofarmakologis dari senyawa alam Indonesia, serta tantangan implementasi metode ini pada konteks biodiversitas Wallacea. Hasil telaah kemudian disajikan dalam format IMRAD untuk memberikan struktur penulisan yang sistematis, jelas, dan sesuai dengan standar publikasi ilmiah.

HASIL & PEMBAHASAN

Relevansi Model Zebrafish untuk Skrining Senyawa Alam Wallacea

Hasil kajian pada tabel 1. menunjukkan bahwa model zebrafish memiliki relevansi yang sangat kuat untuk digunakan dalam skrining awal senyawa bahan alam dari kawasan Wallacea. Kawasan Wallacea dikenal sebagai zona transisi biogeografi Asia–Australia yang memiliki tingkat endemisme tinggi dan menyimpan potensi bioaktivitas yang besar, namun sebagian besar spesies tanaman endemiknya masih kurang dieksplorasi secara fitokimia maupun farmakologis. Rendahnya eksplorasi ini berdampak pada lamanya proses penemuan kandidat senyawa bioaktif baru, sehingga dibutuhkan platform skrining yang cepat, murah, dan sensitif untuk mengisi kesenjangan tersebut.

Tabel 1. Urgensi Pemanfaatan Model Zebrafish dalam Skrining Senyawa Alam dari Kawasan Wallacea

Aspek	Keterangan	Referensi
Keunikan Biogeografi Wallacea	Zona transisi Asia–Australia dengan tingkat endemisme tinggi pada flora obat	(Struebig et al., 2022)
Keanekaragaman Flora Obat	Kaya metabolit sekunder dari tanaman khas Wallacea seperti <i>Aleurites moluccanus</i> , <i>Syzygium</i> sp., dan tumbuhan endemik lain	(Syamsiah et al., 2016)
Minimnya Eksplorasi Fitokimia	Banyak spesies hanya diteliti etnofarmasi tanpa uji bioaktivitas sistematis	(Jannaturrayyan et al., 2020)
Kebutuhan Metode Skrining Cepat	Zebrafish meminimalkan biaya dan meningkatkan efisiensi dibanding model mamalia	(Kithcart & MacRae, 2017)
Relevansi Zebrafish sebagai Model	Transparansi embrio, konservasi genetik tinggi, observasi toksisitas/bioaktivitas secara cepat	(Howe, 2013) (Teame et al., 2019)
Kesesuaian dengan Senyawa Tropis Wallacea	Senyawa aktif dengan efek terapeutik dapat diuji dengan parameter fenotipik dan molekuler	(Tabassum et al., 2015)
Peluang Pengembangan Bioactivity Library	Data mendorong pengembangan basis data bahan alam Wallacea	(Wilson et al., 2020) (Atanasov et al., 2021)
Dukungan Konservasi	Nilai ekonomi meningkat sehingga mendukung konservasi berbasis pemanfaatan	(Mannan et al., 2024)

Sumber: Data diolah, 2025

Parameter Pengamatan dan Keunggulan Metodologis

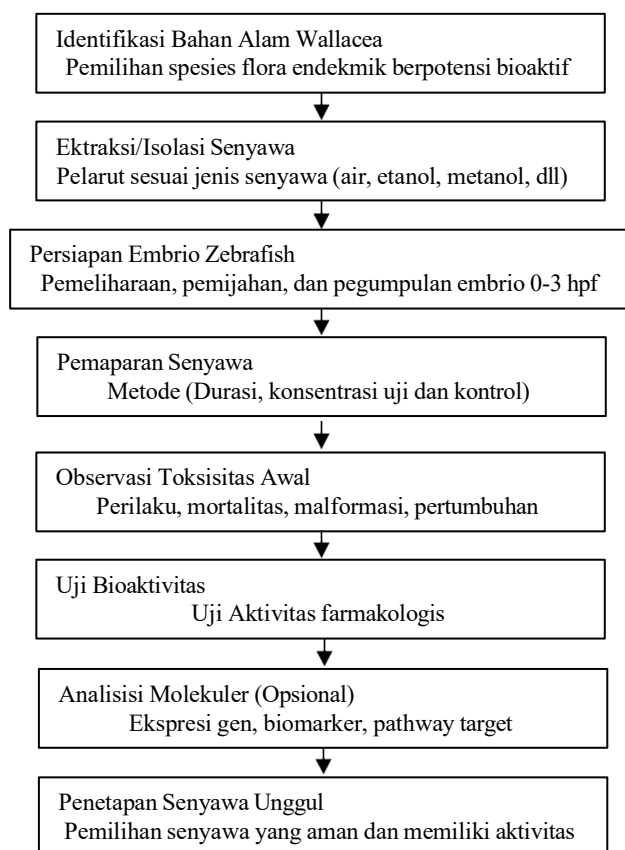
Beberapa literatur terkini mendukung penggunaan zebrafish sebagai model skrining awal senyawa alam. (MacRae & Peterson, 2023) menjelaskan bahwa zebrafish merupakan “*screenable vertebrate*” yang sangat efisien untuk analisis toksisitas karena perkembangan embrionya cepat, anatominya transparan, serta memiliki konservasi genetik yang tinggi dengan manusia. Faktor ini menjadikan zebrafish sangat sensitif untuk mendeteksi perubahan fenotipik akibat paparan senyawa, sehingga ideal sebagai model skrining tahap awal.

Selain itu, parameter pengamatan seperti mortalitas, kelainan morfologi, edema, kelainan ekor, peningkatan detak jantung, hingga perubahan perilaku locomotor larva dapat diukur secara akurat dalam waktu singkat (Yozzo et al., 2013). Model transgenik seperti Tg(fli1:EGFP), yang digunakan untuk memantau angiogenesis secara *in vivo*, juga telah terbukti efektif dalam uji senyawa anti-kanker dan anti-angiogenik (Chen et al., 2018). Fitur ini sangat mendukung eksplorasi metabolit

sekunder dari tumbuhan Wallacea yang diketahui banyak mengandung flavonoid dan terpenoid dengan potensi antiinflamasi dan antikanker.

Pada tahap ini, model zebrafish mampu menjawab keterbatasan yang ditemukan pada metode skrining konvensional. Siklus perkembangan embrio yang cepat (24–72 jam), tubuh transparan, serta kemudahan pengamatan mortalitas dan kelainan morfologi memungkinkan deteksi toksisitas dalam waktu singkat. Parameter lain seperti detak jantung, perilaku locomotor, angiogenesis, atau respon inflamasi dapat diamati dengan jelas, sehingga memberikan gambaran bioaktivitas multi-level. Selain itu, ketersediaan garis transgenik menambah kedalaman analisis mekanisme aksi senyawa.

Alur Skrining Senyawa Alam Wallacea



Gambar 1. Diagram Alur Skrining Bahan Alam Wallacea Menggunakan Model Zebrafish

Prosedur skrining yang ditampilkan pada Gambar 1. memperlihatkan integrasi tahapan eksplorasi biodiversitas dengan uji bioaktivitas cepat secara sistematis. Prosedur dimulai dengan identifikasi bahan alam, yaitu pemilihan spesies tanaman atau sumber metabolit sekunder yang potensial dari wilayah Wallacea. Bahan yang terpilih kemudian mengalami proses ekstraksi ataupun isolasi untuk mendapatkan senyawa aktif yang siap diuji, baik dalam bentuk *crude extract* maupun fraksi tertentu.

Selanjutnya, persiapan embrio zebrafish dilakukan sesuai standar umur dan tahap perkembangan (OECD 236), sehingga memastikan keakuratan evaluasi toksisitas. Embrio kemudian menjalani pemaparan senyawa, di mana berbagai konsentrasi diuji untuk menentukan rentang dosis yang aman. Observasi toksisitas dilakukan pada 24–96 jam pasca fertilisasi, memungkinkan penentuan LC_{50} atau EC_{50} yang memberikan gambaran efek akut non-lethal, sebagaimana prosedur yang direkomendasikan oleh (Liu et al., 2024)

Setelah terbukti aman, senyawa dapat diuji lebih lanjut untuk bioaktivitas spesifik, misalnya aktivitas antioksidan berbasis ROS marker atau efek antiinflamasi menggunakan tail-transection assay. Tahapan ini dapat dilengkapi dengan analisis molekuler opsional, seperti pengukuran ekspresi gen,

biomarker stres oksidatif, atau pathway farmakologis tertentu untuk memahami mekanisme aksi senyawa. Akhirnya, tahap penetapan kandidat senyawa unggul dilakukan berdasarkan kombinasi keamanan dan efektivitas bioaktivitas. Pendekatan ini tidak hanya mempercepat identifikasi calon senyawa obat baru dari flora Wallacea, tetapi juga memungkinkan pengumpulan data untuk membangun *Wallacea Natural Product Bioactivity Library*, yang berpotensi menjadi basis penelitian lanjutan, pengembangan fitofarmaka, serta mendukung konservasi flora endemik berbasis pemanfaatan.

Wallacea Natural Product Bioactivity Library: Strategi dan Potensi

Pengembangan Wallacea Natural Product Bioactivity Library merupakan strategi penting untuk mengorganisasi data bioaktivitas senyawa dari flora khas Wallacea secara sistematis. Library ini berfungsi sebagai repository yang memuat informasi tentang asal tanaman, metode ekstraksi, profil toksisitas, potensi farmakologis, serta mekanisme aksi molekuler yang teridentifikasi melalui model zebrafish. Dengan struktur data yang terstandarisasi, library memungkinkan peneliti melakukan komparasi senyawa, identifikasi kandidat unggul, serta prioritasasi senyawa untuk pengembangan fitofarmaka (Wilson et al., 2020)(Atanasov et al., 2021).

Potensi library ini sangat besar, karena wilayah Wallacea menyimpan flora endemik yang kaya metabolit sekunder, termasuk alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Dengan integrasi data dari skrining berbasis zebrafish, library dapat menjadi sumber informasi awal untuk penelitian lanjutan, termasuk validasi in vitro, uji farmakologi in vivo, dan optimasi senyawa melalui pendekatan kimia medisinal (Atanasov et al., 2021).

Selain mendukung penelitian, library juga memiliki nilai strategis untuk konservasi berbasis pemanfaatan. Data bioaktivitas yang terdokumentasi dapat meningkatkan nilai ekonomi tumbuhan endemik dan mendorong praktik konservasi berkelanjutan, sehingga keseimbangan antara eksplorasi dan pelestarian biodiversitas dapat dijaga (Mannan et al., 2024). Dengan demikian, *Wallacea Natural Product Bioactivity Library* bukan hanya menjadi alat ilmiah, tetapi juga platform integratif yang menghubungkan riset, pengembangan obat, dan konservasi sumber daya alam Nusantara.

Keterbatasan Model Zebrafish dan Tantangan Implementasi

Meskipun zebrafish merupakan model yang efisien dan sensitif untuk skrining awal senyawa bahan alam, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Perbedaan metabolisme antara zebrafish dan manusia dapat memengaruhi distribusi, metabolisme, dan ekskresi senyawa, sehingga hasil toksisitas atau bioaktivitas mungkin tidak sepenuhnya dapat diterjemahkan ke sistem mamalia (MacRae & Peterson, 2023). Beberapa uji farmakologis spesifik, seperti efek imunologis, farmakokinetik jangka panjang, atau respon kronis terhadap senyawa, masih sulit dilakukan pada embrio atau larva zebrafish.

Tantangan implementasi juga muncul pada aspek teknis, termasuk kontrol kualitas embrio, konsistensi dosis senyawa, kondisi lingkungan pengamatan (suhu, pH, kualitas air), serta ketersediaan fasilitas laboratorium yang memadai, terutama di wilayah Wallacea. Kurangnya sumber daya manusia terlatih dan protokol standar laboratorium yang tersosialisasi dapat memengaruhi reproduksibilitas data. Untuk meminimalkan kendala tersebut, disarankan penggunaan protokol standar internasional, pelatihan teknis untuk peneliti, serta kombinasi pendekatan skrining awal dengan zebrafish dan uji lanjutan pada model in vitro atau mamalia. Strategi ini memungkinkan evaluasi bioaktivitas multi-level secara lebih akurat dan memastikan bahwa hasil penelitian dapat diterapkan dalam pengembangan senyawa bioaktif Nusantara secara lebih efektif dan berkelanjutan.

KESIMPULAN

Model zebrafish (*Danio rerio*) terbukti menjadi platform skrining awal yang efisien, sensitif, dan ekonomis untuk mengevaluasi toksisitas serta potensi bioaktivitas senyawa dari bahan alam Nusantara, termasuk flora khas Wallacea. Keunggulan model ini terletak pada siklus perkembangan embrio yang cepat, tubuh transparan, konservasi genetik tinggi dengan manusia, serta kemudahan pengamatan parameter fenotipik, fisiologis, dan molekuler. Integrasi metode skrining berbasis zebrafish dengan eksplorasi metabolit sekunder dari tumbuhan endemik Wallacea memungkinkan identifikasi kandidat senyawa bioaktif secara lebih cepat dan terarah. Pengembangan *Wallacea Natural Product Bioactivity Library* menjadi strategi penting untuk mendokumentasikan data

toksisitas, bioaktivitas, dan mekanisme molekuler senyawa secara sistematis. Library ini tidak hanya mendukung penelitian dan pengembangan fitofarmaka, tetapi juga berpotensi meningkatkan nilai ekonomi flora endemik dan mendorong praktik konservasi berbasis pemanfaatan. Meskipun demikian, terdapat keterbatasan model zebrafish, seperti perbedaan metabolisme dengan mamalia dan kesulitan melakukan uji farmakologis jangka panjang. Tantangan implementasi termasuk kontrol kualitas embrio, konsistensi dosis, dan ketersediaan fasilitas laboratorium. Kombinasi protokol standar, pelatihan teknis, dan integrasi dengan uji lanjutan pada model in vitro atau mamalia diperlukan untuk meningkatkan akurasi dan relevansi hasil penelitian. Secara keseluruhan, penggunaan zebrafish sebagai model skrining awal senyawa alam di wilayah Wallacea memiliki prospek besar untuk mempercepat eksplorasi bahan alam, mendukung pengembangan obat baru, dan menjembatani riset ilmiah dengan konservasi sumber daya alam Nusantara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada pihak yang mendukung dalam penulisan artikel review ini

DAFTAR PUSTAKA

- Agus W, Suganda A G, & Fidrianny I. (2021). Acute toxicity of jalawure (*Tacca leontopetaloides* (L.) Kuntze) and gadung tikus (*Tacca palmata* Blume) using zebrafish (*Danio rerio*) embryos as a model. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 12(2), 1247–1253. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v12i2.4667>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braidy, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D'Onofrio, G., Bodkin, M., ... Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Chen, K., Wang, C., Fan, Y., Gu, J., Han, Z., Wang, Y., Gao, L., & Zeng, H. (2018). Identification of mundoserone by zebrafish in vivo screening as a natural product with anti-angiogenic activity. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(6), 4562–4568. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6748>
- Choi, T. Y., Choi, T. I., Lee, Y. R., Choe, S. K., & Kim, C. H. (2021). Zebrafish as an animal model for biomedical research. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 53, Issue 3, pp. 310–317). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00571-5>
- Howe, K. (2013). The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists*, 496(7446), 498–503. <https://doi.org/10.1038/nature12111>
- Jannaturrayyan, S., Sukenti, K., Rohyani, I. S., & Sukiman. (2020). Ethnobotanical Study on Plants Used by Local People in Dusun Beleg, Gumantar Village, North Lombok Regency. *Biosaintifika*, 12(2), 203–212. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v12i2.23807>
- Kimmel, C. B., Ballard, W. W., Kimmel, S. R., Ullmann, B., & Schilling, T. F. (1995). Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*, 203(3), 253–310. <https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
- Kithcart, A., & MacRae, C. A. (2017). Using Zebrafish for High-Throughput Screening of Novel Cardiovascular Drugs. *JACC: Basic to Translational Science*, 2(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2017.01.004>
- Lawrence, C. (2007). The husbandry of zebrafish (*Danio rerio*): A review. In *Aquaculture* (Vol. 269, Issues 1–4, pp. 1–20). <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2007.04.077>

- Lieschke, G. J., & Currie, P. D. (2007). Animal models of human disease: Zebrafish swim into view. In *Nature Reviews Genetics* (Vol. 8, Issue 5, pp. 353–367). <https://doi.org/10.1038/nrg2091>
- Liu, C., Li, J., Wang, D., Liu, J., Liu, K., Li, P., & Zhang, Y. (2024). Recent Advances of the Zebrafish Model in the Discovery of Marine Bioactive Molecules. *Marine Drugs*, 22(12), 1–25. <https://doi.org/10.3390/md22120540>
- MacRae, C. A., & Peterson, R. T. (2023). Zebrafish as a Mainstream Model for In Vivo Systems Pharmacology and Toxicology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63, 43–64. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051421-105617>
- Mannan, A., Malik, A., & Zhiddiq, S. (2024). Jurnal Environmental Science e. *Jurnal Environmental Science*, 6(2), 36–52.
- Struebig, M. J., Aninta, S. G., Beger, M., Bani, A., Barus, H., Brace, S., Davies, Z. G., De Brauwier, M., Diele, K., Djakiman, C., Djamaluddin, R., Drinkwater, R., Dumbrell, A., Evans, D., Fusi, M., Herrera-Alsina, L., Iskandar, D. T., Jompa, J., Juliandi, B., ... Supriatna, J. (2022). Safeguarding Imperiled Biodiversity and Evolutionary Processes in the Wallacea Center of Endemism. *BioScience*, 72(11), 1118–1130. <https://doi.org/10.1093/biosci/biac085>
- Syamsiah, S., Hiola, S. F., Mu'nisa, A., & Jumadi, O. (2016). Study on Medicinal Plants Used by the Ethnic Mamuju in West Sulawesi, Indonesia. *Journal of Tropical Crop Science*, 3(2), 43–48. <https://doi.org/10.29244/jtcs.3.2.43-48>
- Tabassum, N., Tai, H., Jung, D. W., & Williams, D. R. (2015). Fishing for Nature's Hits: Establishment of the Zebrafish as a Model for Screening Antidiabetic Natural Products. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. <https://doi.org/10.1155/2015/287847>
- Teame, T., Zhang, Z., Ran, C., Zhang, H., Yang, Y., Ding, Q., Xie, M., Gao, C., Ye, Y., Duan, M., & Zhou, Z. (2019). The use of zebrafish (*Danio rerio*) as biomedical models. *Animal Frontiers*, 9(3), 68–77. <https://doi.org/10.1093/af/vfz020>
- Wilson, B. A. P., Thornburg, C. C., Henrich, C. J., Grkovic, T., & O'Keefe, B. R. (2020a). Creating and screening natural product libraries. *Natural Product Reports*, 37(7), 893–918. <https://doi.org/10.1039/c9np00068b>
- Yozzo, K. L., Isales, G. M., Raftery, T. D., & Volz, D. C. (2013). High-content screening assay for identification of chemicals impacting cardiovascular function in zebrafish embryos. *Environmental Science and Technology*, 47(19), 11302–11310. <https://doi.org/10.1021/es403360y>
- Zhang, P., Liu, N., Xue, M., Zhang, M., Xiao, Z., Xu, C., Fan, Y., Liu, W., Qiu, J., Zhang, Q., & Zhou, Y. (2023). Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Squalene in Copper Sulfate-Induced Inflammation in Zebrafish (*Danio rerio*). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10). <https://doi.org/10.3390/ijms24108518>