

PENGARUH PAJANAN LOGAM KADMIUM (Cd) TERHADAP KADAR PEROKSIDA (H₂O₂), KADAR MALODIALDEHID (MDA) DAN KADAR METIL GLIOKSAL (MG) PADA HATI TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)

The Effects of The Long Exposure of Metal Cadmium (Cd) towards the Levels of Peroxide (H₂O₂), Malondialdehyde (MDA), and Metilglioksal (MG) in Whihte-mouse Livers (*Ratus novergicus*)

Siti Juliati¹⁾, Emmy Sri Mahreda²⁾, Triawanti³⁾, Eko Suhartono³⁾

¹⁾ Program Studi Magister Pengelolaan Sumberdaya Alam dan Lingkungan

Program Pascasarjana Universitas Lambung Mangkurat

²⁾ Fakultas Perikanan Universitas Lambung Mangkurat

³⁾ Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat

Abstract

Cadmium and its compounds are used for various industrial interests. However, the accumulation of cadmium in liver will lead to liver damage. This research aims to analyze the effect of the long exposure of cadmium to wards the levels of H₂O₂, MDA and MG in white-mouse livers. The number of white-mouse livers used in this research were 24 male mice which were divided into four treatments of cadmium exposure for zero, two, four and six weeks. After the surgeries, the levels of H₂O₂, MDA and MG of the white-mouse livers were measured using spectrophotometer UV – VIS. The results showed that there were significant differences in the levels of H₂O₂ between treatment without exposure to Cd and that exposure. The levels of H₂O₂ increased respectively 3.164 mmol, 11.076 mmol, 16.292 mmol and 31.588 mmol at the weeks of 0, 2, 4, and 6. The results of the Kruskal-Wallis statistical test ($p = 0.000$; $p < 0.05$), stated that the long exposure of Cd increased significantly the level of H₂O₂ in the white-mouse livers. The level of MDA of the white-mouse livers also increased consecutively in the week of 0, 2, 4, and 6 as much as 211.5 μ M, 230.6 μ M, 269.2 μ M and 533 μ M. The results of the Kruskal-Wallis statistical test ($p = 0.000$; $p < 0.05$) showed that the Cd exposure could significantly increase the MDA levels in white-mouse livers. This happened because the Cd exposure activated the phagocytic cells to perform respiratory burst resulting in the accumulation of peroxide compounds. The increased Peroxide with Fe metal that existed in the cytoplasm triggered the lipid peroxidation in the membrane producing the MDA compounds. In addition, the results also showed the increased levels of liver MG consecutively in week 0, 2, 4, and 6 as much as 20.039 %, 24.055 %, 27.985 % and 33.87 % . The results of the Kruskal - Wallis statistical test ($p = 0.001$; $p < 0.05$), showed that the Cd exposure increased significantly the level of MG which was caused by the metal Cd increased the glycation reaction, i.e., the reaction between glucose and proteins to form Amadori product. At the time of the Amadory formation, the formation of 2,3- enediol which was are easily oxidized by the presence of Cd and oxygen to produce MG occurred. It can be concluded that the exposure of heavy metal cadmium (Cd) for 6 weeks may increase the levels of H₂O₂, MDA and MG.

Keywords: cadmium, livers, malondialdehyde, methyl glyoxal, peroxide.

PENDAHULUAN

Kadar Cd akibat aktivitas penambangan dan transportasi batubara di Kalimantan Selatan sudah mulai mencemari lingkungan. Penelitian Rahman (2006) menyebutkan bahwa beberapa jenis udang dan rajungan diperairan pantai Takisung dan Batakan telah tercemar logam Cd (rerata 0,213 mg/kg). Hasil penelitian Dini dkk (2010) telah ditemukan kadar Hg, Pb, dan Cd pada badan air di perairan muara DAS Barito melebihi ambang batas. Hal ini diduga akibat transportasi dan bongkar muat batubara yang melewati sungai ini. Komari dkk (2013) juga mengungkapkan bahwa kandungan Cd pada sedimen di perairan Trisakti, Basirih dan Banjar Raya Kalimantan Selatan sudah melebihi ambang batas, yakni masing-masing 1,019 mg/L, 1,124 mg/L, dan 1,138 mg/L. Pada penelitian tersebut disebutkan aktivitas yang menyumbang lebih banyak limbah logam Cd di sekitar perairan pelabuhan Trisakti adalah banyaknya galangan-galangan kapal yang bergerak dibidang perawatan kapal dan perbaikan dengan bahan baku yang digunakan adalah cat yang mengandung logam berat Cd, Cu dan Zn.

Cd dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pencernaan dan pernafasan. Setelah itu, Cd akan mengalami akumulasi di dalam organ terutama di dalam hati. Akumulasi Cd di dalam hati akan memicu terjadinya kerusakan pada hati. Paparan Cd dapat memicu pembentukan SOR secara tidak langsung melalui reaksi Fenton, menurunnya aktivitas enzim antioksidan dan memicu proses peroksidasi lipid. Keberadaan logam Cd dan molekul O₂ di tubuh melalui reaksi glikasi nonenzimatik akan menyebabkan senyawa 2,3-enediol akan teroksidasi sehingga terbentuk senyawa-senyawa karbonil seperti GO, MG, dan 3-deoksiglukoson (Suhartono *et al*, 2014).

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan selama 6 minggu (48 hari). Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan dan 6 ulangan dimana perulangan adalah 1 tikus percobaan. Kriteria tikus : jantan *Rattus novergicus*, berumur 2-3 bulan dengan berat \pm 250 gr. Banyaknya tikus yang digunakan 24 ekor. Tikus diaklimasi selama seminggu sebelum perlakuan. Pemajanan Cd dilakukan melalui air minum yang ditambahkan CdSO₄ 3 mg/L. Sebelum pembedahan dilakukan anestesi dengan menggunakan eter dengan perlakuan penelitian meliputi:

- P₀ = Perlakuan tikus yang tanpa paparan kadmium (kelompok kontrol)
- P₁ = Perlakuan tikus yang dipaparkan kadmium (3 mg/L) selama 2 minggu
- P₂ = Perlakuan tikus yang dipaparkan kadmium (3 mg/L) selama 4 minggu
- P₃ = Perlakuan tikus yang dipaparkan kadmium (3 mg/L) selama 6 minggu.

Pembuatan Homogenat Hati

Hati tikus putih diambil dengan cara dibedah kemudian digerus dengan mortar dingin yang ditambahkan 1 ml buffer fosfat pH 7,4. Homogenat dipindahkan ke mikrotube lalu disentrifuse dengan kecepatan 8000 rpm selama 20 menit. Setelah itu, diambil supernatan untuk diperiksa kadar H₂O₂, kadar MDA dan kadar MG dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

Penentuan Kadar H₂O₂

Sebanyak 1 ml homogenat hati ditambahkan 5 ml buffer fosfat pH 7,4. Sebanyak 1 ml campuran diambil dan ditambahkan ke dalam 2 ml campuran dikromat : asetat (1:3) kemudian dibungkus dengan aluminium foil selama 30 menit.

Larutan campuran dipanaskan menggunakan penangas air selama 10 menit suhu 100°C. Larutan didinginkan pada suhu kamar. Larutan kemudian dipindahkan ke dalam kuvet dan diukur absorbansinya menggunakan UV-VIS pada panjang gelombang 570 nm.

Penentuan Kadar MDA

Sebanyak 1 ml homogenat hati ditambahkan 1 ml akuadest, lalu di tampung di ependorf. Setelah itu, berturut - turut ditambahkan 100 µl TCA 100%, 100 µl Na-Tiobarbiturat 1%, dan 250 µl HCl 1 N. Kemudian dipanaskan pada suhu 100°C selama 20 menit, lalu disentrifugasi 3500 rpm selama 10 menit. Sesudah itu, diambil supernatan dan ditambahkan aquades sampai dengan 3500 µl. Lalu dibaca dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang maks 540 nm.

Penentuan Kadar MG

Sebanyak 25 µl homogenat ditambahkan 350 µl DNPH (0,1% DNPH dalam 2 N HCl) lalu ditambahkan 2,125 ml aquadest. Setelah itu. Diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C, lalu tambahkan 1,5 ml NaOH 10%. Baca absorbansi pada λ = 576 nm (A1) (Biswas *et al*, 2011)

Selanjutnya, sebanyak 0,25 ml homogenat hati ditambahkan DNPH sebanyak 1 ml. Kemudian larutan-larutan tersebut diinkubasi selama 45 menit pada suhu ruang dan terlindung dari cahaya, dan dikocok dengan *vortex* tiap 15 menit. Tahap selanjutnya menambahkan 1 ml TCA (asam trikloroasetat) 20% ke lalu diinkubasi di dalam es selama 5 menit.

Sentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 1400 rpm, dan membuang supernatannya. Setelah itu dilakukan pencucian dengan menambahkan 1 ml etanol-etil asetat ke dalam setiap tabung, sentrifugasi selama 5 menit pada kecepatan 1400 rpm, lalu membuang supernatannya. Pencucian diulangi sebanyak 3 kali. Tahap akhir dari pengukuran senyawa karbonil ini

adalah dengan menambahkan 1 ml urea 9 M, dan menginkubasi larutan pada suhu 37°C selama 10 menit sambil dikocok. Setelah itu larutan disentrifugasi dengan kecepatan 1400 rpm selama 5 menit. Selanjutnya warna yang dihasilkan diukur serapannya pada panjang gelombang 390 nm. (A2)

$$\text{Kadar Metilglioksal} = \frac{A1}{A2} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadmium merupakan salah satu logam berat yang bersifat toksik pada manusia. Cd yang masuk ke dalam tubuh, akan terakumulasi di hati (Arroyo *et al*, 2012). Akumulasi tersebut dapat memicu pembentukan SOR (Kim *et al*, 2013), misalnya peroksida dan senyawa-senyawa toksik lain seperti MDA (Ladhar-Chabouni, 2007) dan MG. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian berikut:

Senyawa Peroksida

Hasil penelitian pengaruh paparan Cd terhadap kadar H₂O₂ dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil kadar H₂O₂ yang terbentuk pada hati Tikus yang terpajan Cd

Ulangan	Kadar H ₂ O ₂ (mmol)			
	P0	P1	P2	P3
1	3.191	12.603	13.894	31.050
2	3.621	13.732	13.410	32.126
3	3.352	11.474	25.457	37.558
4	3.352	9.000	14.378	30.996
5	1.793	8.569	14.324	32.556
6	3.675	13.463	12.764	32.664
Rerata	3.164	11.076	16.292	31.588
Stdev	0.726	2.244	5.138	2.713

Hasil dari uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa lama paparan Cd menyebabkan perbedaan bermakna pada kadar H₂O₂ antar perlakuan (p=0,000; p<0,05). Kemudian uji lanjut dengan uji Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar H₂O₂ antar

perlakuan. Hal tersebut berarti semakin lama pajanan Cd, maka kadar H₂O₂ hati tikus putih juga akan meningkat. Hasil penelitian ini didukung oleh beberapa penelitian lain. Penelitian Roopha *et al* (2011) disebutkan bahwa pemberian Cd sebesar 50 dan 200 ppm selama 45 hari dapat meningkatkan kadar H₂O₂. Peningkatan tersebut terjadi seiring dengan peningkatan waktu dan dosis pemberian Cd. Penelitian Tribowo *et al* (2014) juga menyebutkan bahwa pemberian Cd secara per oral selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar H₂O₂ di ovarium secara bermakna.

Peningkatan kadar H₂O₂ pada penelitian ini diduga dapat melalui beberapa mekanisme, antara lain :

- a. **Metabolisme Xenobiotik.** Metabolisme xenobiotik merupakan mekanisme biotransformasi senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh, yang selanjutnya akan diubah dari senyawa lipofilik menjadi hidrofilik, agar dapat diekskresi. Secara umum, Cd akan dimetabolisme dengan melibatkan sitokrom P450 di mitokondria, yang menghasilkan SOR. Pada sisi lain, Cd juga akan mengalami biotransformasi melalui pengikatan glutation, yakni kofaktor glutation-S-transferase (GST). Glutation akan mengikat Cd secara kovalen melalui gugus -SH yang dimiliki glutation. Hal ini berakibat pada inaktivasi enzim GST, sehingga terjadi penumpukan senyawa H₂O₂, yakni oksidan kuat yang bersifat stabil.
- b. **Respiratory Burst.** *Respiratory burst* merupakan terminologi yang digunakan untuk menggambarkan proses penggunaan oksigen dalam jumlah yang besar oleh sel fagositik selama fagositosis. Peningkatan penggunaan oksigen ini selanjutnya akan memicu aktivasi dari NADPH oksidase, sehingga dihasilkannya SOR seperti radikal superoksida dan H₂O₂ (Ciz *et al*, 2012). Pajanan Cd dapat mengaktifasi sel fagositik seperti neutrofil untuk melakukan *respiratory burst*. Hal ini juga menyebabkan aktifnya enzim NADPH

oksidase yang selanjutnya akan meningkatkan pembentukan senyawa H₂O₂ (Mladenovic *et al*, 2014). Hal ini didukung oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh Souza *et al* (2009). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pajanan Cd dengan konsentrasi 5 µM per oral akan menyebabkan peningkatan aktivitas dari NADPH oksidase pada sel hati. Selain itu, pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa semakin lama sel hati terpajan Cd, maka aktivitas NADPH oksidase juga semakin meningkat.

Malondialdehid (MDA)

Hasil penelitian pengaruh pajanan Cd terhadap kadar MDA dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil kadar MDA yang terbentuk pada hati Tikus yang terpajan Cd

Kadar MDA (µM)				
Ulangan	P0	P1	P2	P3
1	200	228	272	536
2	211	237	271	530
3	206	231	259	540
4	209	236	271	592
5	229	221	273	586
6	214	223	270	539
Rerata	211.5	230.6	269.2	533
Stdev	10.886	6.504	5.762	29.685

Hasil dari uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa lama pajanan Cd menyebabkan perbedaan bermakna pada kadar H₂O₂ antar perlakuan (p=0,000; p<0,05). Kemudian uji lanjut dengan uji Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar MDA antar perlakuan. Hal tersebut menunjukkan bahwa pajanan Cd dapat meningkatkan kadar MDA pada hati tikus. Hasil ini sejalan dengan penelitian Aflanie *et al* (2015) yang menyebutkan bahwa pemberian Cd dengan konsentrasi 0,003 mg/L dan 0,006 mg/L padaa homogenat secara *in vitro* terbukti dapat meningkatkan kadar MDA.

MDA merupakan suatu produk akhir dari peroksidasi lipid, dan digunakan sebagai biomarker biologis kerusakan

oksidatif akibat SOR (Ayvaz *et al.*, 2013). Secara umum, proses pembentukan MDA terdiri atas tiga tahap, antara lain inisiasi, propagasi dan terminasi. Pada tahap inisiasi terjadi pemisahan sebuah atom hidrogen oleh radikal bebas pada ikatan rangkap asam lemak tak jenuh, sehingga terbentuk suatu radikal karbon. Radikal karbon yang terbentuk akan melemahkan ikatan karbon hidrogen dan memfasilitasi pengambilan atom hidrogen (Valko *et al.*, 2007).

Selanjutnya dalam tahap propagasi, akan terbentuk diena terkonjugasi melalui penghilangan atom hidrogen kembali dan penyusunan ulang ikatan dalam rangka stabilisasi ikatan. Senyawa diena terkonjugasi yang terbentuk, selanjutnya akan bereaksi dengan oksigen menghasilkan radikal peroksil dan radikal karbon yang lain. Radikal karbon yang lain yang terbentuk akan menyebabkan rangkaian reaksi peroksidasi sehingga menghasilkan radikal peroksil yang lain (Fritz and Petersen, 2013).

Tahap terakhir rangkaian proses peroksidasi lipid adalah tahap terminasi. Pada tahap ini terjadi penguraian dan katalisis dari lipid hidroperoksida menghasilkan senyawa karbonil rantai pendek seperti aldehid dan keton yang bersifat sitotoksik. Senyawa karbonil yang paling banyak dibentuk salah satunya adalah MDA (El-Beltagi and Mohamed, 2013).

Peningkatan kadar MDA akibat paparan Cd diduga dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain :

a. Reaksi Fenton. Reaksi Fenton merupakan reaksi reduksi oksidasi yang terjadi antara hidrogen peroksida dan Fe sebagai katalis untuk membentuk radikal hidroksil yang diketahui berperan penting dalam proses terjadinya peroksidasi lipid terutama saat tahap inisiasi (Setiawan dan Suhartono, 2007). Cd merupakan logam dengan valensi sama dengan besi namun mempunyai potensi yang lebih besar dibandingkan besi. Hal tersebut mengakibatkan Cd berperan sebagai inhibitor Fe, serta dapat menggantikan

posisi Fe pada komponen membran dan sitoplasma, sehingga akan meningkatkan konsentrasi Fe yang bebas. Peningkatan konsentrasi Fe tersebut, kemudian memicu peroksidasi lipid melalui reaksi fenton (Flora *et al.*, 2008).

b. Pro-oksidan. Pro-oksidan merupakan suatu senyawa kimia dan reaksi yang dapat menghasilkan SOR yang bersifat toksik. Hal ini dapat mengakibatkan turunnya aktivitas antioksidan enzimatis yang berada di dalam sel, dan memicu kerusakan berbagai makromolekul seperti lipid dan protein. Cd merupakan logam berat yang bersifat sebagai pro-oksidan, sehingga paparan terhadap logam tersebut dapat menurunkan aktivitas *scavenger* radikal bebas seperti GSH, serta dapat menurunkan aktivitas beberapa enzim yang berperan sebagai antioksidan endogen seperti SOD, katalase, dan GPx. Hal tersebut menyebabkan peningkatan ROS sehingga memicu proses peroksidasi lipid (Arroyo *et al.*, 2012).

Metilgloksal (MG)

Hasil penelitian pengaruh paparan Cd terhadap kadar MG dapat dilihat pada Tabel 3.

Hasil dari uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa lama paparan Cd menyebabkan perbedaan bermakna pada kadar MG antar perlakuan ($p=0,001$; $p<0,05$). Kemudian uji lanjut dengan uji Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar MG antar perlakuan. Hal tersebut berarti semakin lama paparan Cd, maka kadar MG hati tikus putih juga akan meningkat.

Tabel 3. Hasil kadar MG yang terbentuk pada hati Tikus yang terpajan Cd

Kadar MG (%)				
Ulangan	P0	P1	P2	P3
1	18.692	27.778	21.466	34.94
2	21.569	27.737	28.777	32.800
3	19.266	25.962	30.935	33.333
4	23.469	22.222	26.531	34.118
5	18.919	16.575	32.215	33.889
6	18.321	28.440	24.818	31.492
Rerata	20.039	24.055	27.985	33.870
Stdev	2.073	4.753	4.238	0.810

MG merupakan salah satu senyawa karbonil reaktif yang dihasilkan dari beberapa jalur metabolisme (Biswas *et al*, 2011), seperti metabolisme karbohidrat, lipid, dan asam amino. Proses pembentukan MG dapat terjadi secara enzimatis dan non enzimatis melalui berbagai jalur metabolisme tersebut. Secara enzimatis, reaksi pembentukan MG dikatalisis oleh MG sintetase, sitokrom P450 2 E1, mieloperoksidase dan amino oksidase yang masing-masing terlibat pada jalur glikolisis, metabolisme aseton dan pemecahan asam amino. MG secara non enzimatis terbentuk melalui dekomposisi dari dihidroksi aseton fosfat, reaksi Maillard, oksidasi dari aseton dan peroksidasi lipid.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa pajanan Cd selama 6 minggu terbukti :

1. Meningkatkan kadar H₂O₂ karena Cd akan berikatan secara kovalen dengan glutation melalui gugus -SH yang dimiliki glutation selain itu pajanan Cd dapat mengaktivasi sel fagositosis untuk melakukan respiratory burst sehingga terjadi penumpukan senyawa peroksida.
2. Meningkatkan kadar MDA karena logam Cd dapat menggantikan posisi Fe pada komponen membran sehingga meningkatkan konsentrasi Fe yang bebas kemudian memicu peroksidasi lipid dan menghasilkan MDA selain itu Cd merupakan pro-oksidan yang dapat

menurunkan aktivitas antioksidan enzimatis yang berada dalam sel.

3. Meningkatkan kadar MG hati tikus putih karena pajanan Cd meningkatkan reaksi glikasi yaitu reaksi antara glukosa dan protein membentuk produk amadori, pada saat pembentukan produk amadori terjadi pembentukan 2,3-enediol yang mudah teroksidasi oleh adanya Cd dan oksigen sehingga menghasilkan MG.

DAFTAR PUSTAKA

- Aflanie I., Muhyi R., Suhartono E. (2015). Effect of metal on malondialdehyde and advanced oxidation protein products concentration: a focus on arsenic, cadmium and mercury. *Journal of Medical and Bioengineering*. 4 (4), 332-337.
- Arroyo V. S., Flores K. M., Ortiz L. B., Gómez-Quiroz L.E., Gutiérrez-Ruiz M.C. (2012). Liver and cadmium toxicity. *Journal of Drug Metabolism and Toxicology*. S5 (001): 1-7.
- Ayvaz M., Avci M. K., Yamaner C., Koyuncu M., Guven A., Fagerstedt K. (2013). Does excess boron affect the malondialdehyde levels of potato cultivars? *Eurasian Journal of Biosciences*. 7: 47-53.
- Biswas U. K., S. Banerjee, A. Das & A. Kumar. (2011). Elevation of serum methyglyoxal may be used as a screening marker in oral premalignant lesions. *Bimedical Research Journal*. 22 (3): 273-278.
- Ciz M., Denev P., Kratchanova M., Vasicek O., Ambrozova G., Lojek A. (2012). Flavonoids inhibit the respiratory burst of neutrophils in mammals. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012 (181295): 1-6.
- Dini S., Abdurrahman, Ichsan. (2010). Studi analisis pengujian Cd pada Badan air, biota, dan sedimen di Perairan

- Muara DAS Barito. *Jurnal Bumi Lestari*, 10 (1): 28-37.
- El-Beltagi H. S., & Mohamed H. I. (2013). Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 41 (1): 44-57.
- Flora S. J. S., Mittal M., Mehta A. (2008). Heavy metal induce oxidative stress and its possible reversal chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*. 128: 501-523.
- Fritz K. S., & Petersen D. R. (2013). An overview of the chemistry and biology of reactive aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*. 59: 85-91.
- Komari N, U. Irawati & E. Novita. (2013). Kandungan kadmium dan seng pada Ikan Baung (*Hemibagrus nemurus*) di Perairan Trisakti Banjarmasin Kalimantan Selatan. *Sains dan Terapan Kimia*. 7 (1): 42-49.
- Kim S., Cheon H. S., Kim S.Y., Juhn Y. S., Kim Y. Y. (2013). Cadmium induces neuronal cell death through reactive oxygen species activated by GADD153. *BMC Cell Biology*. 14 (4): 1-9.
- Ladhar-Chaabouni R., Gargouri R., Chaffai A.H. (2007). Effect of cadmium on some biomarkers in the clam *Ruditapes decussatus*: metallothionein quantification using two techniques. *International Journal of Environment and Pollution*. 30 (3/4): 593-605.
- Mladenovic J., Ognjanovic B., Dordevic N., Matic M., Knezevic V., Stajn A., Saicic Z. (2014). Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats. *Archive of Industrial Hygiene and Toxicology*. 65: 37-46.
- Rahman A. (2006). Kandungan Cd, timbal (Pb) dan kadmium (Cd) pada beberapa jenis krustasea di Pantai Batakan dan Takisung Kabupaten Tanah Laut Kalimantan Selatan. *Bioscientiae*. 3 (2): 93-101.
- Setiawan B., and Suhartono E. (2007). Peroksidasi lipid dan penyakit terkait stres oksidatif pada bayi prematur. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 57 (1): 10-14.
- Suhartono E., Triawanti, Leksono A. S., and Djati M.S. 2014. The role of cadmium in protein glycation by glucose: formation of methylglyoxal and hydrogen peroxide in vitro. *Journal of Medical and Bioengineering*. 3 (1): 59-62.
- Souza V., Escobar M. C., Bucio L., Hernandez E., Gomez-Quiroz L. E., Ma. Ruiz C. G. (2009). NADPH oxidase and ERK1/2 are involved in cadmium induced-STAT3 activation in HepG2 cells. *Toxicology Letters*. 187, 180-186.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T. D., Mazur M., Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 39: 44-84.