

**EFEK TERATOGENIK KADMIUM KLORIDA (CdCl_2)
TERHADAP FREKUENSI DENYUT JANTUNG DAN
STRUKTUR PERIKARDIUM PADA EMBRIO IKAN ZEBRA
(*Danio rerio*)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

ALDILA KUMALA KUSUMAWARDANI

21501101049

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2021**

RINGKASAN

Kusumawardani, A, K., Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Januari 2021. Efek Teratogenik Kadmium Klorida (CdCl_2) Terhadap Frekuensi Denyut Jantung Dan Struktur Perikardium Pada Embrio Ikan Zebra (*Danio rerio*). Pembimbing 1: Noer Aini, Pembimbing 2: Yoyon Arif Martino.

Pendahuluan: Kadmium adalah logam toksik, teratogenik, dan banyak ditemukan di lingkungan yang dapat mengkontaminasi manusia. Paparan kadmium pada ibu hamil diduga menyebabkan terjadinya cacat jantung bawaan pada neonatus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tentang efek paparan kronis CdCl_2 pada induk ikan zebra (F0) terhadap frekuensi denyut jantung dan luas perikardium embrio ikan zebra (F1).

Metode: Eksperimental laboratorik in vivo post test only. Subjek penelitian menggunakan induk jantan dan betina ikan zebra (*Danio rerio*) (F0) yang dipapar selama 30 hari. Kelompok penelitian dibagi menjadi kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3 dengan dosis masing-masing 0 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm. Pengamatan denyut jantung menggunakan software Honestech vhs to dvd 2,5 se dan software tracker. Pengamatan luas perikardium menggunakan software image J dengan mikroskop stereo pembesaran 4,5x. Data dianalisa menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Paparan kadmium kronis dengan dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm menurunkan frekuensi denyut jantung dengan presentase yang sama yaitu sebesar 20% dibanding kelompok kontrol ($p < 0,05$). Luas pericardium ditingkatkan sebesar 20% pada paparan kadmium 1,5 ppm ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Paparan kadmium menurunkan denyut jantung dan meningkatkan luas perikardium embrio ikan zebra (*Danio rerio*)

Kata Kunci: *Kadmium, Frekuensi Denyut Jantung, Luas Perikardium, Danio rerio*

SUMMARY

Kusumawardani, A, K., Faculty of Medicine, University of Islam Malang, January 2021. Teratogenic Effect of Cadmium Chloride (CdCl_2) On Heart Rate and Pericardium Structure of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryo. Supervisor 1 : Noer Aini, Supervisor 2 : Yoyon Arif Martino

Introduction: Cadmium is a toxic, teratogenic metal, and is found in many environments that can contaminate humans. Long cadmium exposure in pregnant women causes heart defects in neonates. This research aims to know the effect of CdCl_2 exposure to zebra fish (F0) on heart rate and pericardium area of zebrafish embryo (F1) has never been done before.

Method: Experimental laboratory in vivo post-test only. Research subjects used male and female zebra fish (*Danio rerio*) (F0) which were exposed for 30 days. The study group was divided into a control group, treatment 1, treatment 2, treatment 3 with doses of 0 ppm, 0.5 ppm, 1 ppm and 1.5 ppm respectively. Heart rate of zebra fish observation using Honestech vhs to dvd 2.5 se software and tracker software. Pericardium area of zebra fish observations using J image software with a 4.5x magnification stereo microscope. Data analysis done by Kruskal-Wallis and continued by Mann Whitney with signification level $p < 0.05$

Results: Chronic cadmium exposure decreased heart rate at dose of 0,5 ppm; 1 ppm; and 1.5 ppm by 20% compared to the control group ($p < 0.05$). pericardium area was increased by 20% on exposure to cadmium of 1.5 ppm ($p < 0.05$)

Conclusion: Cadmium exposure decrease heart rate and increase pericardium area of zebra fish embryo (*Danio rerio*)

Keywords: *Cadmium, Heart Rate, Pericardium area, Danio rerio embriyo*



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas rahmat, taufik, dan hidayahnya-Nya sehingga penyusunan Tugas Akhir penelitian yang berjudul ” Efek Teratogenik Kadmium Klorida (CdCl_2) Terhadap Frekuensi Denyut Jantung Dan Struktur Perikardium Pada Embrio Ikan Zebra (*Danio rerio*)” ini dapat terselesaikan dengan lancar.

Tujuan dari penulisan Tugas Akhir ini adalah untuk mengetahui frekuensi denyut jantung dan struktur perikardium pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) (F1) yang induknya (F0) dipapar kadmium klorida (CdCl_2) secara kronis serta untuk memenuhi persyaratan tugas akhir. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan dapat berguna bagi masyarakat.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan Tugas Akhir ini masih banyak terdapat kekurangan di dalamnya. Kritik dan saran untuk penyempurnaan penyusunan proposal tugas akhir ini sangat penulis harapkan, sehingga nantinya dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Malang, 9 Januari 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	i
Kata Pengantar.....	xi
Daftar Isi.....	xi
Daftar Tabel.....	xvi
Daftar Gambar	xvii
Daftar Singkatan	xviii
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kadmium	
2.1.1 Definisi Kadmium	6
2.1.2 Sumber Kadmium.....	6
2.1.3 Jalur Pajanan Kadmium Memasuki Tubuh	7
2.1.4 Farmakokinetika Kadmium dalam Tubuh	9
2.1.5 Toksikokinetika Kadmium.....	11
2.1.5.1 Absorpsi.....	11

2.1.5.2 Distribusi.....	11
2.1.5.3 Metabolisme.....	12
2.1.5.4 <i>Ekskresi</i>	12
2.1.6 Efek Paparan Kadmium dalam Tubuh.....	13
2.2 Ikan Zebra (<i>Danio rerio</i>) sebagai Model Hewan Coba	
2.2.1 Taksonomi Ikan Zebra	18
2.2.2 Morfologi Ikan Zebra.....	19
2.2.3 Keunggulan Ikan Zebra sebagai Model Hewan Coba	19
2.2.4 Embriogenesis Ikan Zebra	20
2.2.5 Frekuensi Denyut Jantung dan Struktur Perikardium Ikan Zebra ..	20
2.2.5.1 Tahapan Perkembangan Jantung & Perikardium.....	20
2.2.5.2 Anatomi, Fisiologi, Histologi Jantung & Perikardium.....	24
2.2.5.3 Denyut Jantung Ikan Zebra.....	26
BAB III KERANGKA KONSEP PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	28
3.2 Hipotesis Penelitian.....	30
3.3 Variabel Penelitian	
3.3.1 Variabel Bebas	31
3.3.2 Variabel Terikat.....	31
3.4 Definisi Operasional Variabel	31
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian.....	33

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
4.3 Alat dan Bahan	
4.3.1 Hewan Coba	33
4.3.2 Alat dan Bahan Pembuatan Larutan Kadmium (CdCl_2)	34
4.3.3 Perkembangbiakan Ikan Zebra Alat dan Bahan Pemeliharaan	34
4.3.4 Alat dan Bahan Pemijahan Ikan Zebra	35
4.3.5 Alat dan Bahan Perkembangan Embrio Ikan Zebra	35
4.3.6 Alat dan Bahan Pengamatan Frekuensi Denyut Jantung Embrio Ikan Zebra	36
4.3.7 Alat dan Bahan untuk Pengamatan Struktur Perikardium	36
4.4 Tahapan Penelitian	
4.4.1 Pengambilan Sampel Pemeliharaan Embrio Ikan Zebra	37
4.4.2 Pembuatan Media Uji	38
4.4.3 Aklimatisasi dan Pemeliharaan Ikan Zebra Dewasa	38
4.4.4 Pemijahan Ikan Zebra Dewasa	39
4.4.5 Pemeliharaan Embrio Ikan Zebra	40
4.4.6 Pengamatan Frekuensi Denyut Jantung Ikan Zebra	40
4.4.7 Luas Perikardium Embrio Ikan Zebra	41
4.5 Analisa Data	43
4.6 Diagram Alur Penelitian.....	44

BAB V HASIL DAN ANALISA DATA

5.1 Efek Kadmium Terhadap Frekuensi Denyut Jantung Embrio Ikan Zebra	48
<i>hpf</i>	45

5.2 Efek Kadmium Terhadap Luas Perikardium Embrio Ikan Zebra (F1) 72 <i>hpf</i>	46
--	----

BAB VI PEMBAHASAN

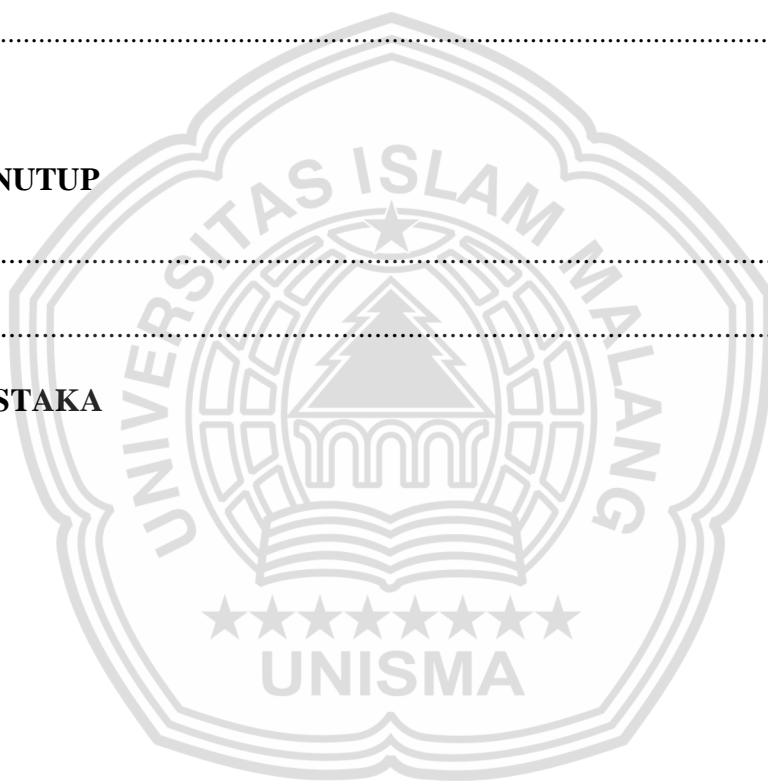
6.1 Efek Kadmium terhadap Frekuensi Denyut Jantung Embrio Ikan Zebra (<i>Danio rerio</i>) 48 <i>hpf</i>	48
6.2 Efek Kadmium terhadap Luas Perikardium Embrio Ikan Zebra (<i>Danio rerio</i>) 72 <i>hpf</i>	51

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan.....	54
7.2 Saran.....	54

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Embriogenesis Ikan Zebra	21
Tabel 5.1. Frekuensi Denyut Jantung Embrio Ikan Zebra 48 <i>hpf</i>	45
Tabel 5.2. Luas Perikardium Embrio Ikan Zebra (F1) 72 <i>hpf</i>	47

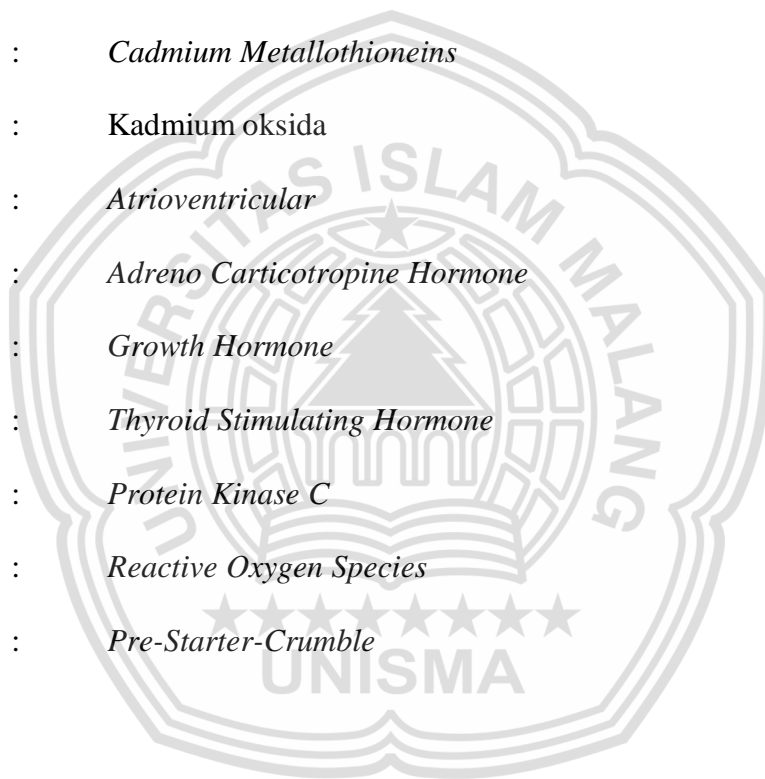


DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Jalur Jalur Paparan Kadmium Memasuki Tubuh.....	9
Gambar 2.2 Metabolisme, Penyimpanan dan Ekskresi Kadmium	13
Gambar 2.3 Ikan zebra dewasa (<i>Danio rerio</i>)	18
Gambar 2.4 Tahapan Perkembangan Jantung Ikan Zebra	23
Gambar 2.5 Perkembangan Jantung Ikan Zebra.....	23
Gambar 2.6 Anatomi Perikardium pada Embrio Ikan Zebra	26
Gambar 2.7 Histologi Perikardium Ikan Zebra	26
Gambar 2.8 EKG Jantung Ikan Zebra.....	27
Gambar 4.1 Pengoperasian <i>Software Image J</i>	42
Gambar 4.2 Analisa Luas Area Perikardium	42
Gambar 4.3 Mengetahui Luas Area	43
Gambar 5.1 Histogram Rerata Frekuensi Denyut Jantung Embrio Ikan Zebra (F1) 48 <i>hpf</i>	45
Gambar 5.2 Pengamatan Luas Perikardium Embrio Ikan Zebra 72 <i>hpf</i>	46
Gambar 5.3 Histogram Rerata Luas Perikardium Embrio Ikan Zebra 72 <i>hpf</i> ...47	47

DAFTAR SINGKATAN

CdCl ₂	:	Kadmium Klorida
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
BBLR	:	Badan Bayi Baru Lahir
MTs	:	<i>Metallothioneins</i>
Cd-MT	:	<i>Cadmium Metallothioneins</i>
Cdo	:	Kadmium oksida
AV	:	<i>Atrioventricular</i>
ACTH	:	<i>Adreno Carticotropine Hormone</i>
GH	:	<i>Growth Hormone</i>
TSH	:	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
PKC	:	<i>Protein Kinase C</i>
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
PSC	:	<i>Pre-Starter-Crumble</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kadmium (*Cd*) adalah logam yang bersifat karsinogenik non-esensial dan banyak ditemukan di lingkungan. Zat ini bersifat lunak, berwarna putih keperakan dengan sedikit kebiruan, berkilau dan bermuatan elektropositif. Kadmium tidak memiliki rasa atau bau (Rahimzadeh *et al.*, 2017). Jenis kadmium yang banyak ditemui di alam bebas merupakan kombinasi dari kadmium dan klorida yang menghasilkan kadmium klorida (CdCl_2) yang larut dalam air. Senyawa CdCl_2 merupakan produk yang terbentuk dari pemurnian dan peleburan seng, penambangan, bijih tembaga dan timbal, baterai *nikel-kadmium*, dan penstabil plastik. Hasil pembuangan sisa produksi bahan tersebut yang langsung dibuang ke lingkungan perairan dapat menyebabkan kematian pada ikan.

Senyawa CdCl_2 yang masuk kedalam tubuh makhluk hidup dapat terakumulasi dalam organ-organ tertentu. Senyawa CdCl_2 juga dapat mengontaminasi biota air dan berlanjut ke rantai makanan hingga dikonsumsi manusia (ATSDR, 2011). Selain itu, kadmium juga dapat memasuki tubuh melalui jalur pernapasan. Sebagian besar kandungan kadmium dalam tubuh justru berasal dari udara yang terkontaminasi dan masuk ke aliran darah melalui alveolar (ATSDR, 2012). Kadmium juga diketahui dapat memasuki tubuh melalui jalur dermal, meskipun jumlahnya tidak lebih dari 1% (Sharma, 2015).

Kadmium yang mengontaminasi dan terakumulasi dalam tubuh manusia dapat menyebabkan beberapa efek negatif. Kadmium dapat menginduksi toksisitas dan menyebabkan preeklamsi, infertilitas, gagal ginjal akut, dan mengganggu homeostasis mineral (Jacob-Estrada, 2018). Penyakit jantung bawaan merupakan penyakit kongenital yang memiliki angka mortalitas tertinggi. Selain itu, neonatus dengan penyakit jantung bawaan akan mengalami peningkatan morbiditas dan kecacatan seumur hidup (Ou, 2017). Penelitian oleh Tellez-Plaza, *et al* tahun 2013 menunjukkan bahwa penduduk Amerika meningkat mortalitasnya akibat penyakit kardiovaskuler yang disebabkan tingginya kadar kadmium (Tellez-Plaza *et al.*, 2013). Kadmium juga diketahui dapat melewati plasenta sehingga memiliki efek teratogenik (Tellez-Plaza *et al.*, 2013). Interaksi antara senyawa *Kadmium-thiol* dalam tubuh mengganggu aktivitas *methyltransferase* DNA. Gangguan proses ini dapat mengganggu tahap perkembangan embrio (Geng dan Wang, 2019). Penelitian oleh Kippler menunjukkan bahwa pada ibu hamil dengan kadar kadmium di urin 0,63 µg/L berhubungan dengan penurunan lingkaran kepala dan berat badan bayi baru lahir (BBLR) (Kippler *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini menggunakan embrio *Danio rerio* karena ikan zebra memiliki 70% gen pengkode protein yang mirip dengan manusia sehingga memungkinkan penyakit yang berhubungan dengan genetik ikan zebra dapat terjadi pada manusia (Postlethwait, 2006). Efek toksik akibat CdCl₂ dapat mengganggu fungsi dan struktur organ utama yang terbentuk dalam proses embriogenesis, yaitu sistem kardiovaskular. Embrio ikan zebra merupakan subjek

penelitian yang sesuai untuk mengetahui efek toksisitas CdCl_2 terhadap proses embriogenesis kardiovaskuler. Gangguan struktur dan fungsi sistem kardiovaskuler dapat diamati dengan pengukuran luas perikardium dan frekuensi denyut jantung. Kadmium diketahui dapat menurunkan ekspresi *glucose transporter* sehingga menurunkan *uptake* glukosa. Penurunan *uptake* glukosa ini dapat menurunkan metabolisme sel sehingga mengganggu perkembangan jantung (Geng dan Wang, 2019). Gangguan dari perkembangan jantung akan menyebabkan penurunan distribusi oksigen sehingga jantung memberikan kompensasi berupa peningkatan frekuensi denyut jantung (Geng dan Wang, 2019). Pada penelitian lain menunjukkan bahwa kadmium menginduksi ROS yang dapat mengganggu differensiasi saraf perifer nervus vagus ikan zebra. Gangguan differensiasi pada nervus vagus embrio ikan zebra ini dapat mengganggu persinyalan SA node ke AV node jantung ikan zebra sehingga menurunkan frekuensi denyut jantung ikan zebra (Chow *et al.*, 2008; Wold *et al.*, 2017)

Penelitian tentang efek paparan kronis CdCl_2 pernah dilakukan terhadap ikan zebra sebelumnya. Penelitian oleh Indriana *et al.*, tahun 2019 menunjukkan bahwa paparan kronis CdCl_2 selama 30 hari pada ikan zebra meningkatkan jumlah hiperplasia lamela sekunder insang dan nekrosis inti sel ginjal ikan zebra (Indriana, 2020). Penelitian lain, paparan kronis CdCl_2 pada induk ikan zebra menunjukkan adanya penurunan luas area mata dan penurunan daya tetas embrio ikan zebra (Daniati, 2020). Namun, penelitian tentang paparan kronis CdCl_2 pada induk ikan zebra dengan mengamati luas perikardium dan denyut jantung embrio

ikan zebra belum pernah dilakukan. Berdasarkan hal tersebut penulis ingin meneliti efek paparan CdCl_2 terhadap frekuensi denyut jantung dan struktur perikardium pada embrio pada ikan zebra (*Danio rerio*).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi perubahan frekuensi frekuensi denyut jantung pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) (F1) yang induknya (F0) dipapar kadmium klorida (CdCl_2) secara kronis ?
2. Apakah terjadi perubahan luas perikardium pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) (F1) yang induknya (F0) dipapar kadmium klorida (CdCl_2) secara kronis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui frekuensi denyut jantung pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) (F1) yang induknya (F0) dipapar kadmium klorida (CdCl_2) secara kronis.
2. Mengetahui struktur perikardium pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) (F1) yang induknya (F0) dipapar kadmium klorida (CdCl_2) secara kronis.

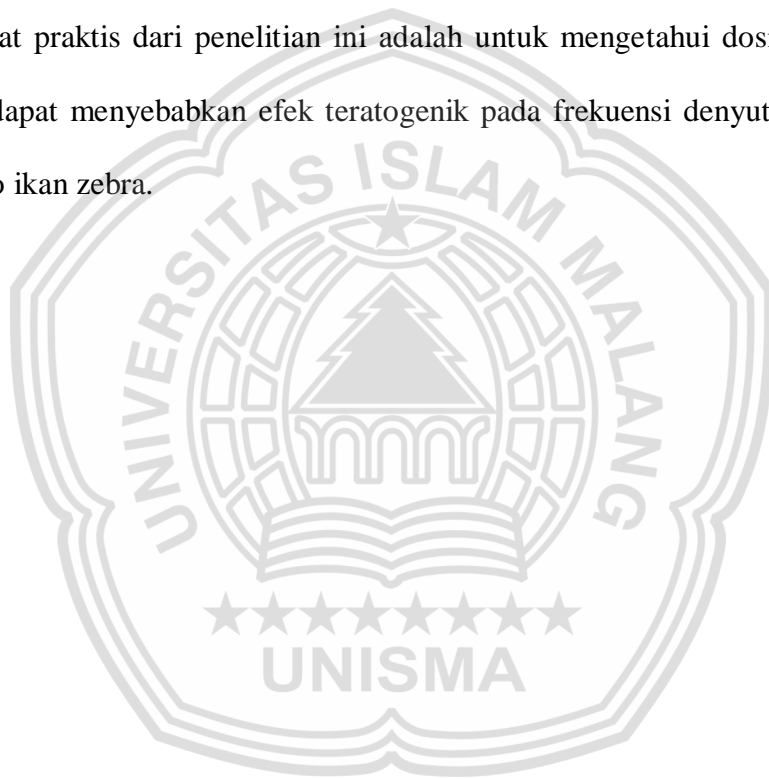
1.4 Manfaat penelitian

1. Manfaat Teoritis

Secara teoritis manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pada frekuensi denyut jantung embrio ikan zebra dari paparan kadmium klorida (CdCl_2) pada induknya.

2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk mengetahui dosis CdCl_2 yang dapat menyebabkan efek teratogenik pada frekuensi denyut jantung embrio ikan zebra.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

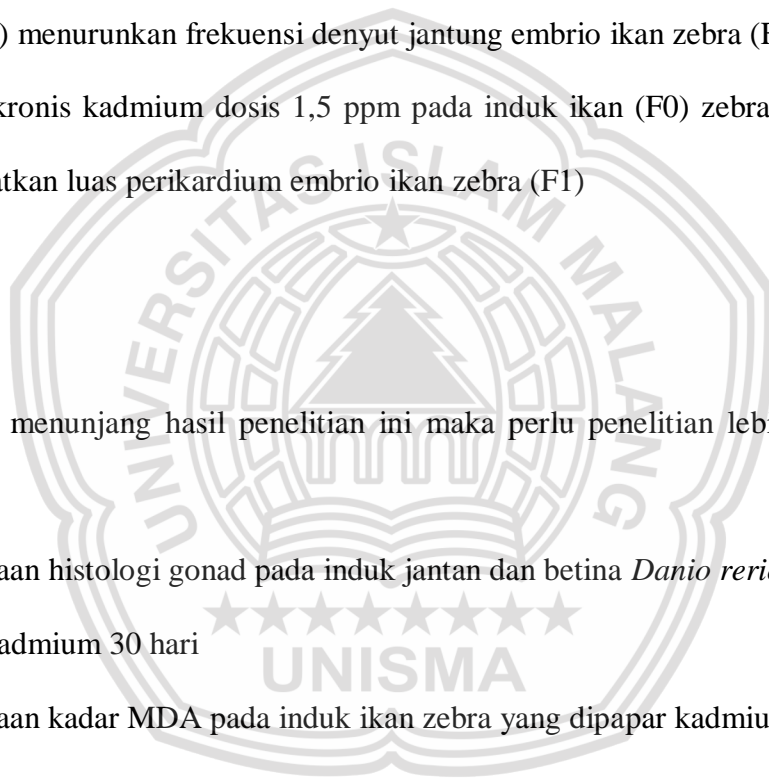
Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa

1. Paparan kronis kadmium dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm pada induk ikan zebra (F0) menurunkan frekuensi denyut jantung embrio ikan zebra (F1).
2. Paparan kronis kadmium dosis 1,5 ppm pada induk ikan (F0) zebra mampu meningkatkan luas perikardium embrio ikan zebra (F1)

7.2 Saran

Untuk menunjang hasil penelitian ini maka perlu penelitian lebih lanjut tentang

1. Pemeriksaan histologi gonad pada induk jantan dan betina *Danio rerio* yang dipapar kadmium 30 hari
2. Pemeriksaan kadar MDA pada induk ikan zebra yang dipapar kadmium secara kronik



DAFTAR PUSTAKA

- Acosta, I. B., Junior, A., E Silva, E. F., Cardoso, T. F., Caldas, J. S., Jardim, R. D., & Corcini, C. D. 2016. Effects of exposure to cadmium in sperm cells of zebrafish, *Danio rerio*. *Toxicology reports*, 3: 696–700.
- Agustina, T. 2014. Kontaminasi Logam Berat Pada Makanan Dan Dampaknya Pada Kesehatan. *Teknobuga*, 1(1): 53–65.
- Akesson, A. 2006. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environmental Health Perspectives*. 114(6): 830–834.
- Antkiewicz, D. S., Burns, C. G., Carney, S. A., Peterson, R. E., & Heideman, W. (2005). Heart malformation is an early response to TCDD in embryonic zebrafish. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 84(2), 368–377. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi073>
- Armadani, A., Anisa, R., Aini, N., 2018. Efek Teratogenik Dekokta Daun Nimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) Terhadap Daya Tetas Dan Luas Area Yolk Sac Pada Embrio Ikan Zebra (*Danio rerio*). *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 6(3):425-432
- Arroyo, V. S. 2013. Liver and *Cadmium* Toxicity. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*. 3(6):1-7
- ATDSR 2011. Case Studies in Environmental Medicine. *Atsdr*:1–63. Tersedia pada: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/cadmium/docs/cadmium.pdf>.
- ATSDR 2009. V13 Poster location 013 Paroxysmal tonic upgaze of infancy: 5 additional cases. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13:S10.
- Ayuningtyas, S., Novita, D., Aini, N. (2020). Percepatan Penetasan Embrio Dan Perluasan Area Yolk Sac Larva *Danio rerio* Akibat Paparan Cadmium Chloride (CdCl₂). *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(1):1–9.
- Bakkers, J. 2011. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease. *Cardiovascular Research*, 91(2): 279–288.
- Barrionuevo, W. R., & Burggren, W. W. (1999). O₂ consumption and heart rate in developing zebrafish (*Danio rerio*): influence of temperature and ambient O₂. *The American journal of physiology*, 276(2), R505–R513.
- Barrionuevo, W. R., Fernandes, M. N., & Rocha, O. (2010). Aerobic and anaerobic metabolism for the zebrafish, *Danio rerio*, reared under normoxic and hypoxic conditions and exposed to acute hypoxia during development. *Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia*, 70(2), 425–434. <https://doi.org/10.1590/s1519-69842010000200027>
- Basnet, R. M., Guarienti, M., dan Memo, M. 2017. Zebrafish embryo as an in vivo model for behavioral and pharmacological characterization of

- methylxanthine drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3): 1-9
- Benson, N. U. 2017. Toxic metals in cigarettes and human health risk assessment associated with inhalation exposure. *Environ Monit Assess.* (189):619.
- Borne, Y. 2015. Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: A population-based prospective cohort study. *BMJ Open*, 5(6): 1-8.
- Burganowski, R. 2019. A cross-sectional study of urinary cadmium concentrations in relation to dietary intakes in Uruguayan school children. *Science of the Total Environment*. 658:1239-1248.
- Burnison, B. K., Meinelt, T., Playle, R., Pietrock, M., Wienke, A., & Steinberg, C. E. (2006). *Cadmium* accumulation in zebrafish (*Danio rerio*) eggs is modulated by dissolved organic matter (DOM). *Aquatic toxicology* (Amsterdam, Netherlands), 79(2), 185-191. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.06.010>
- Chandrajith, R., dan Dissanayake, C. B. 2009. Phosphate mineral fertilizers, trace metals and human health. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 37(3): 153.
- Chedrese, P. J., Piasek, M. dan Henson, M. C. 2006. Cadmium as an endocrine disruptor in the reproductive system. *Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*. 6(1): 27-35.
- Chen, J. B. 2014 Developmental toxicity of diclofenac and elucidation of gene regulation in zebrafish (*Danio rerio*). *Scientific Reports*, 4 (1):1-7.
- Chow, E. S., Hui, M. N., Lin, C. C., & Cheng, S. H. (2008). *Cadmium* inhibits neurogenesis in zebrafish embryonic brain development. *Aquatic toxicology* (Amsterdam, Netherlands), 87(3), 157-169. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.01.019>
- Dae, S. E., Emily, J. B., Larissa, B. P., Megan, E. G. David, M. P., 2015. Long-distance communication by specialized cellular projections during pigment pattern development and evolution. *eLife*, 4(1):1-25.
- Daniati, E., Anis, F., dan Aini, N. 2020. Efek Teratogenik Berbagai Dosis Cdcl₂ Terhadap Penurunan Luas Area Mata Dan Non-Detachment Tail Pada Embrio Ikan Zebra (*Danio rerio*). *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2):1-9.
- De Luca, E. 2014. ZebraBeat : A flexible platform for the analysis of the cardiac rate in zebrafish embryos. *Scientific Reports*, 4:1-13.
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The Effects of *Cadmium* Toxicity. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Geng, H. X. dan Wang, L. 2019. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 67:102-107.

- Herman, D. Z. 2006. Tinjauan terhadap tailing mengandung unsur pencemar Arsen (As), Merkuri (Hg), Timbal (Pb), dan Cadmium (Cd) dari sisa pengolahan bijih logam. *Indonesian Journal on Geoscience*, 1(1):31–36.
- Hoage, T. dan Xu, Y. D. X. 2012. Cardiovascular development: structure and molecular mechanism. *Anatomical science international*, 84(3):65–66.
- Hoage, T., dan Xu, Y.D.X. (2012) Cardiovascular development: structure and molecular mechanism. *Anatomical science international*. 84(3):65–66.
- Holtzman, N. G., Iovine.,M.K., Liang, J.O., 2016. Learning to fish with genetics: A primer on the vertebrate model *Danio rerio*. *Genetics*, 203(3):1069–1089.
- Hu, N. 2000. Developing Zebrafish Heart. *The Anatomical Record*, 157:148–157.
- Hudson, K. M., Belcher, S. M. dan Cowley, M. 2019. Maternal cadmium exposure in the mouse leads to increased heart weight at birth and programs susceptibility to hypertension in adulthood. *Scientific Reports*. Springer US, 9(1):1–13.
- Indriana, E. F., Risandiansyah, R. dan Aini, N. 2020. Efek Paparan Kronik Cadmium Chloride (CdCl₂) Dosis Rendah Terhadap Hiperplasia Lamela Sekunder Insang Dan Nekrosis Sel Tubulus Proksimal Ginjal Ikan Zebra Dewasa (*Danio rerio*). *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(1):1–9.
- Jacob-Estrada, T., Cardenas-Gonzales, M. dan Barbier, M. P. S.-S. F. T. O. 2018. Intrauterine Exposure to Cadmium Reduces HIF-1 DNA-Binding Ability in Rat Fetal Kidney. *Toxics*, 6(53):57–64.
- Jeziarska, B., Ługowska, K., & Witeska, M. (2009). The effects of heavy metals on embryonic development of fish (a review). *Fish physiology and biochemistry*, 35(4), 625–640. <https://doi.org/10.1007/s10695-008-9284-4>
- Johnson, A. C. 2014. Cold acclimation alters the connective tissue content of the zebrafish (*Danio rerio*) heart. *Journal of Experimental Biology*, 217(11):1868–1875.
- Jou, C. J. et al. 2010. Cellular Physiology Cellular Physiology Cellular Physiology Cellular Physiology Blebbistatin Effectively Uncouples the Excitation-Contraction Process in Zebrafish Embryonic Heart Lake City. Original Paper *Cell Physiol Biochem*, 25:419–424.
- Kippler, M., Tofail, M., Gardner, M., Matteo, B. 2012. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: A prospective cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120(2):284–289.
- Klaassen, C. D., Liu, J. dan Diwan, B. A. 2009. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Elsevier Inc., 238(3):215–220.
- Knecht, A. L., Truong, L., Marvel, S. W., Reif, D. M., Garcia, A., Lu, C., Simonich, M. T., Teeguarden, J. G., & Tanguay, R. L. (2017).

Transgenerational inheritance of neurobehavioral and physiological deficits from developmental exposure to benzo[a]pyrene in zebrafish. *Toxicology and applied pharmacology*, 329, 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.033>

Knecht, A.L., Truong, L., Marvel, S.W., Reif, D.M., Garcia, A., Lu, C., Simonich, M.T., Teegarden, J.G., Tanguay, R.L. (2017). Transgenerational inheritance of neurobehavioral and physiological deficits from developmental exposure to benzo[a]pyrene in zebrafish. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15;329:148-157.

Kumar, S., & Sharma, A. 2019. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Reviews on environmental health*, 34(4): 327–338.

Lacave, J. M., Bilbao, E., Gilliland, D., Mura, F., Dini, L., Cajaraville, M. P., & Orbea, A. (2020). Bioaccumulation, cellular and molecular effects in adult zebrafish after exposure to *cadmium* sulphide nanoparticles and to ionic *cadmium*. *Chemosphere*, 238, 124588.

Lane, E. A., Canty, M. J. dan More, S. J. 2015. Cadmium exposure and consequence for the health and productivity of farmed ruminants. *Research in Veterinary Science*. Elsevier B.V., 101:132–139.

Liu, C. T., Chou, M. Y., Lin, C. H., & Wu, S. M. (2012). Effects of ambient *cadmium* with calcium on mRNA expressions of calcium uptake related transporters in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Fish physiology and biochemistry*, 38(4), 977–988. <https://doi.org/10.1007/s10695-011-9583-z>

Liu, P., Wang, S., Chang, Z., Li, L., Xing, H., & Dong, W. F. (2020). Combined toxicity of silica nanoparticles and *cadmium* chloride on the cardiovascular system of zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*, 239, 108895. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108895>

Malinda, U. S., Widyaningrum, I., Aini, N. (2020). Efek Teratogenik Cadmium Chloride (CdCl₂) Terhadap Stunting dan Kelengkungan Vertebrae Larva Ikan *Danio rerio*. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(1):1–9.

Nazimabashir, Manoharan, V., & Miltonprabu, S. (2015). Cadmium induced cardiac oxidative stress in rats and its attenuation by GSP through the activation of Nrf2 signaling pathway. *Chemico-biological interactions*, 242, 179–193. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.005>

OECD., 2013. OECD Guidelines For The Testing Of Chemi Chemicals.

Olsson, I. M. 2002. Cadmium in blood and urine - Impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking - Association of renal effects. *Environmental Health Perspectives*, 110(12):1185–1190.

Ou, Y., Bloom S. M., Niew, Z., Hanc, F., Maia, J., Chend, J., Linb, S., Liua, X., Zhuang, X. 2017. Associations between toxic and essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects. *Environment International*,

106:127–134

- Parichy, D. M., Elizondo, M. R., Mills, M. G., Gordon, T. N., & Engeszer, R. E. (2009). Normal table of postembryonic zebrafish development: staging by externally visible anatomy of the living fish. *Developmental dynamics* : an official publication of the American Association of Anatomists, 238(12), 2975–3015. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22113>
- Poon, K. L. dan Brand, T. 2013. The zebrafish model system in cardiovascular research: A tiny fish with mighty prospects. *Global Cardiology Science and Practice*, 2013(1):4.
- Postlethwait, J. H. 2006. The Zebrafish Genome in Context: Ohnologs Gone Missing. *Journal of experimental zoology Molecular and developmental evolution*, 306(1):1–7.
- Rahimzadeh, Mehrdad Rafati et al. 2017. Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 8(3):135–145.
- Reed, B. dan Jennings, M. 2011. Guidance on the housing and care of Zebrafish *Danio rerio*. Research Animals Department, Science Group, RSPCA:1–27.
- Rosen, J. N., Sweeney, M. F. dan Mably, J. D. 2009. Microinjection of zebrafish embryos to analyze gene function. *Journal of Visualized Experiments*, (25):1–5.
- Sharma, H., Rawal, N. dan Mathew, B. B. 2015. The Characteristics , Toxicity and Effects of Cadmium. *International Journal of Nanotechnology and Nanoscience*, 3:1–9.
- Sharmili, S. V dan Angelin, A. J. 2015. Stages of Embryonic Development of the Zebrafish *Danio rerio* (Hamilton). *European Journal of Biotechnology*, 3(6):06–11.
- Simoneschi, D., Simoneschi, F., & Todd, N. E. (2014). Assessment of cardiotoxicity and effects of malathion on the early development of zebrafish (*Danio rerio*) using computer vision for heart rate quantification. *Zebrafish*, 11(3), 275–280. <https://doi.org/10.1089/zeb.2014.0973>
- Simonetti, R. B., Marques, L. S., Streit, D. P., 2015. Zebrafish (*Danio rerio*): The Future Of Animal Model In Biomedical Research, 9(3): 039-045
- Singh, P. K. dan Verma, L. J. B. 2017. Removal of Cadmium [Cd (II)] ion by Activated Carbon Prepared from *Eichhornia Crassipes* Mart (ACECM). *SAMRIDDHI: A Journal of Physical Sciences, Engineering and Technology*, 9(02):113–118.
- Sun, G., & Liu, K. (2017). Developmental toxicity and cardiac effects of butyl benzyl phthalate in zebrafish embryos. *Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 192, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.09.020>
- Tellez-Plaza, M.. 2013. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology*, 24(3):421–429.

- Verkerk, A. O. dan Remme, C. A. 2012. Zebrafish: A novel research tool for cardiac (patho)electrophysiology and ion channel disorders. *Frontiers in Physiology*, 3:1–9.
- Watson, F. L., Schmidt, H., Turman, Z. K., Hole, N., Garcia, H., Gregg, J., Tilghman, J., & Fradinger, E. A. (2014). Organophosphate pesticides induce morphological abnormalities and decrease locomotor activity and heart rate in *Danio rerio* and *Xenopus laevis*. *Environmental toxicology and chemistry*, 33(6), 1337–1345. <https://doi.org/10.1002/etc.2559>
- Wold, M., Beckmann, M., Poitra, S., Espinoza, A., Longie, R., Mersereau, E., Darland, D. C. dan Darland, T. (2017) “The longitudinal effects of early developmental cadmium exposure on conditioned place preference and cardiovascular physiology in zebrafish,” *Aquatic Toxicology*. Elsevier B.V., 191, hal. 73–84. doi: 10.1016/j.aquatox.2017.07.017.
- Wu, S. M., Tsai, P. J., Chou, M. Y., & Wang, W. D. 2013. Effects of maternal cadmium exposure on female reproductive functions, gamete quality, and offspring development in zebrafish (*Danio rerio*). *Archives of environmental contamination and toxicology*, 65(3): 521–536.
- Xiong, B., Rui, Y., Zhang, M., Shi, K., Jia, S., Tian, T., Yin, K. 2006. Tob1 Controls Dorsal Development of Zebrafish Embryos by Antagonizing Maternal β -Catenin Transcriptional Activity. *Developmental Cell*, 11(2):225–238.
- Yang, H. dan Shu, Y. 2015. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1):1484–1494.
- Yilbas, A. E., Hamilton, A., Wang, Y., Mach, Y., Lacroix, N. 2014. Activation of GATA4 gene expression at the early stage of cardiac specification. *Frontiers in Chemistry*, 2:1–8.
- Zhang, H. Han, J., Kang, B., Burgess R., Zhang, Z., 2012. Human histone acetyltransferase 1 protein preferentially acetylates H4 histone molecules in H3.1-H4 over H3.3-H4. *Journal of Biological Chemistry*, 287(9):6573–6581.
- Zhang, R., Wang, M., Chen, X., Yang, C., & Wu, L. (2020). Combined toxicity of microplastics and *cadmium* on the zebrafish embryos (*Danio rerio*). *The Science of the total environment*, 743, 140638. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140638>