



**Efek Teratogenik Subkronis *Cadmium* Terhadap
Hiperplasia Lamela Insang Sekunder dan Perubahan
Kecepatan Berenang *Danio rerio* Juvenile**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**DIAN FITASARI MALAWAT
21501101061**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**Efek Teratogenik Subkronis *Cadmium* Terhadap
Hiperplasia Lamela Insang Sekunder dan Perubahan
Kecepatan Berenang *Danio rerio* Juvenile**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**DIAN FITASARI MALAWAT
21501101061**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**Efek Teratogenik Subkronis *Cadmium* Terhadap
Hiperplasia Lamela Insang Sekunder dan Perubahan
Kecepatan Berenang *Danio rerio* Juvenile**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**DIAN FITASARI MALAWAT
21501101061**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**

RINGKASAN

Dian Fitasari Malawat, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juni 2022. Efek Teratogenik Subkronis *Cadmium* Terhadap Hiperplasia Lamela Insang Sekunder dan Perubahan Kecepatan Berenang *Danio rerio* Juvenile. Pembimbing 1: dr. Hj. Noer Aini, M.Kes. Pembimbing 2: dr. Ariani Ratri Dewi, SpM.

Pendahuluan : *Cadmium* (Cd) merupakan logam berat yang bersifat toksik dan banyak ditemukan di lingkungan. Efek dosisi subkronis CdCl₂ dapat menyebabkan hiperplasia lamela insang sekunder dan perubahan kecepatan berenang pada *Danio rerio* juvenile. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek teratogenik terhadap hiperplasia lamela insang sekunder dan kecepatan berenang pada *D. rerio* juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar CdCl₂ subkronis.

Metode : *Danio rerio* dewasa (F1) dibagi 4 kelompok yaitu kontrol, CdCl₂ 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm yang dipapar selama 30 hari. Hiperplasia lamela insang sekunder *D. rerio* juvenile (F2) dihitung menggunakan presentase dengan pewarnaan *Haematoxylin and eosin* (HE) dan kecepatan berenang dianalisa menggunakan *software tracker*TM. Data diuji dengan *One Way ANOVA* (p<0,05).

Hasil : Paparan CdCl₂ dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm subkronis pada induk *Danio rerio* (F1) meningkatkan jumlah hiperplasia lamela insang sekunder pada *D. rerio* juvenile (F2) dibandingkan kelompok kontrol (p<0,05) berturut-turut 61%, 84%, dan 90% dibandingkan kelompok kontrol. Paparan CdCl₂ dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm subkronis pada induk *Danio rerio* (F1) menurunkan kecepatan berenang *D. rerio* juvenile (F2) berturut-turut 52%, 70%, dan 84% dibandingkan kelompok kontrol (p<0,05).

Kesimpulan : Paparan CdCl₂ dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm subkronis pada induk *Danio rerio* (F1) meningkatkan jumlah hiperplasia lamela insang sekunder dan menurunkan kecepatan berenang *D. rerio* juvenile (F2).

Kata kunci : *Cadmium chloride* (CdCl₂), hiperplasia lamela insang sekunder, kecepatan berenang, *D. rerio* juvenile.

SUMMARY

Dian Fitasari Malawat, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, Subchronic Teratogenic Effects of Cadmium on Secondary Gill Lamellar Hyperplasia and decrease in Swimming Speed *Danio rerio* Juvenile. Supervisor 1: dr. Hj. Noer Aini, M.Kes. Supervisor 2: dr. Ariani Ratri Dewi, SpM.

Introduction : The *Cadmium* (Cd) is heavy metal that is toxic and is commonly found in the environment. Subchronic exposure of CdCl₂ can cause secondary gill lamellae hyperplasia and decrease swimming speed. The aim of this research is to evaluate teratogenic effects of CdCl₂ exposure on juvenile zebrafish's (*Danio rerio*)(F2) secondary gill lamellae hyperplasia and swimming speed whose mother was exposed by CdCl₂ subchronically.

Method: Adult *D. rerio* (F1) were divided into four groups, which were control group, CdCl₂ 0,5 ppm, 1 ppm, and 1,5 ppm groups underwent thirty days exposure. Juvenile *D. rerio* (F2) secondary gill lamella hyperplasia was calculated using the percentage with Haematoxylin and eosin (HE) staining while swimming speed were analyzed using software *Tracker*TM. Data were analyzed by One Way ANOVA (p<0.05).

Results: Subchronic exposure of CdCl₂ with concentration of 0,5 ppm, 1 ppm, and 1,5 ppm to mother *D. rerio* (F1) were able to increase the amount of secondary gill lamellae hyperplasia in juvenile zebrafish (F2) (p<0,05) as much as 61%, 84%, and 90% compared to the control group. Subchronic exposure of CdCl₂ with concentration of 0,5 ppm, 1 ppm, and 1,5 ppm to mother *D. rerio* (F1) were able to decrease juvenile *D. rerio* swimming speed as much as 52%, 70%, and 84% compared to control group (p<0,05).

Conclusion : Subchronic exposure of CdCl₂ to mother *D. rerio* with concentration of 0,5 ppm, 1 ppm, and 1,5 ppm increase secondary gill lamellae hyperplasia and decrease swimming speed of juvenile *D. rerio*

Keywords: *Cadmium chloride* (CdCl₂), secondary gill lamellae hyperplasia, swimming speed, juvenile *D. rerio*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pencemaran logam berat *cadmium* (Cd) telah terjadi disebagian besar wilayah Indonesia. Persyaratan kimia air berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 907/ Menkes/ SK/VII/2002 menyatakan kadar maksimum *cadmium* adalah 0,050 ppm. Kadar *cadmium* di wilayah perairan dan pertanian Indonesia bervariasi antara 0,001 hingga 9,690 ppm (Sutrisno dan Kuntastyuti, 2015). *Cadmium* merupakan logam berat yang berwarna putih - perak, sebagian besar *cadmium* berasal dari bahan bakar fosil, produksi besi, semen, produksi logam nonferrous, pembakaran sampah, industri baterai, rokok, pupuk dan secara alami ditemukan dalam kerak bumi. Bentuk paling umum *Cadmium* yang ditemukan di lingkungan adalah dalam kombinasi dengan elemen lain, misalnya *cadmium* oksida, *cadmium chloride* (CdCl_2), dan *cadmium* sulfida. Efek toksik dari semua senyawa *cadmium* disebabkan oleh ion *Cadmium* (ECHA, 2014).

Sumber paparan CdCl_2 dapat melalui inhalasi (merokok dan udara sekitar), digesti (kerang dan sayuran), dan melalui kulit (air). Paparan *cadmium* dapat menyebabkan akumulasi logam berat dalam organ tubuh yang menjadi penyebab berbagai macam penyakit maupun gangguan fungsi organ tubuh. *Cadmium chloride* (CdCl_2) dalam tubuh manusia berikatan dengan eritrosit atau protein dengan berat molekul tinggi terutama dalam plasma darah (Mitra & Rahim, 2017). Mekanisme kerja utama *cadmium* dalam sistem sirkulasi, terikat dengan *metallothionein* yang disintesis dihepar, kemudian mengalami filtrasi di glomerulus ginjal. *Cadmium metallothionein* (CdMT) direabsorpsi oleh sel

tubulus proksimal dan terakumulasi di lisosom. Paparan CdCl_2 dalam dosis rendah ($< 0,01$ ppm) pada manusia dapat menyebabkan batuk, sakit kepala, dan mual diikuti oleh muntah, sedangkan dalam dosis tinggi ($>0,01$ ppm) menyebabkan gagal ginjal, nekrosis pada hepar, hipertensi, dan mengganggu penyerapan kalsium dalam tulang (Burke, 2016).

Keracunan akut *cadmium* biasanya terjadi karena menghirup debu atau asap yang mengandung *cadmium*. Efek toksik awal yang disebabkan oleh *cadmium* yang termakan akan menyebabkan mual, muntah, salivasi, dan diare. Secara akut, *cadmium* lebih toksik bila dihirup, toksisitas *cadmium* bisa berkembang menjadi odem paru (Endrinaldi, 2009). Penelitian lain oleh Pan et al (2020) menunjukkan bahwa paparan *cadmium* pada anak dapat menurunkan *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) dan *forced vital capacity* (FVC) (Pan et al., 2020). *Cadmium* diketahui memiliki efek teratogenik namun penelitian tentang efek paparan *cadmium* pada ibu terhadap perkembangan fungsi paru bayi belum pernah dilakukan (Liu et al., 2019)

Ikan zebra (*Danio rerio*) merupakan jenis ikan yang digunakan sebagai hewan coba untuk mempelajari efek teratogenik pada manusia. Hal ini disebabkan karena *D. rerio* memiliki kesamaan genetik yang tinggi sekitar 70% dari semua gen manusia. Selain itu, *D. rerio* memiliki embrio yang transparan, berkembang di luar tubuh, dan pertumbuhannya berlangsung cepat sehingga *D. rerio* mudah untuk dipelajari (Santoriello & Zon, 2012).

Pada *D. rerio* insang merupakan bagian tubuh yang paling permeable yang berperan dalam respirasi dan transport ion pada proses osmoregulasi. Kajian terhadap aktifitas fisiologis, histologi dan struktur memperlihatkan bahwa ion

logam berat mempengaruhi respirasi dan osmoregulasi dengan merusak struktur sel insang (Yudianti *et al.*, 2009). Penelitian yang dilakukan Indriana *et al.*, (2020) menggunakan *D. rerio* dewasa yang dipapar *cadmium* dengan dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm selama 30 hari mendapatkan peningkatan hiperplasia lamela sekunder insang *D. rerio* dewasa berturut-turut sebesar 67%, 78%, dan 86% dibandingkan kelompok kontrol. (Indriana *et al.*, 2020). Namun, paparan *cadmium* terhadap lamela sekunder *D. rerio* juvenile (F2) belum pernah dievaluasi.

Selain mengakibatkan kerusakan pada paru, *cadmium* dapat juga menembus ke neuron melalui kanal kalsium (Ca^{2+}). Paparan *cadmium* dapat mempengaruhi sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. *Cadmium* dapat meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler (Banca *et al.*, 2020). Peningkatan ini dapat merusak saraf pusat dengan mereduksi asetilkolinesterase, menurunkan glutathion, SOD, katalase dengan meningkatkan stres oksidatif sehingga menyebabkan terjadinya apoptosis. Kerusakan pada saraf pusat dapat mempengaruhi fungsi sistem saraf motorik dan sensorik (Sofiana *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Indiyani *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa kerusakan struktur otot dan kerusakan neuromast akibat paparan *cadmium*, menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas motorik sehingga terjadi penurunan kecepatan berenang *D. rerio*. Penelitian lanjutan tentang efek paparan tersebut terhadap aktivitas motorik *D. rerio* juvenile (F2) perlu dilakukan.

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini peneliti akan melakukan pengamatan pada lamela insang sekunder dan kecepatan berenang *D. rerio* juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar beberapa dosis CdCl₂ secara subkronis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana perubahan struktur lamela insang sekunder ikan zebra (*Danio rerio*) juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar berbagai dosis CdCl₂ secara subkronis?
2. Bagaimana perubahan kecepatan berenang ikan zebra (*Danio rerio*) juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar berbagai dosis CdCl₂ secara subkronis?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui perubahan struktur lamela insang sekunder ikan zebra (*Danio rerio*) juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar berbagai dosis CdCl₂ secara subkronis.
2. Mengetahui perubahan kecepatan berenang ikan zebra (*Danio rerio*) juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar berbagai dosis CdCl₂ secara subkronis.

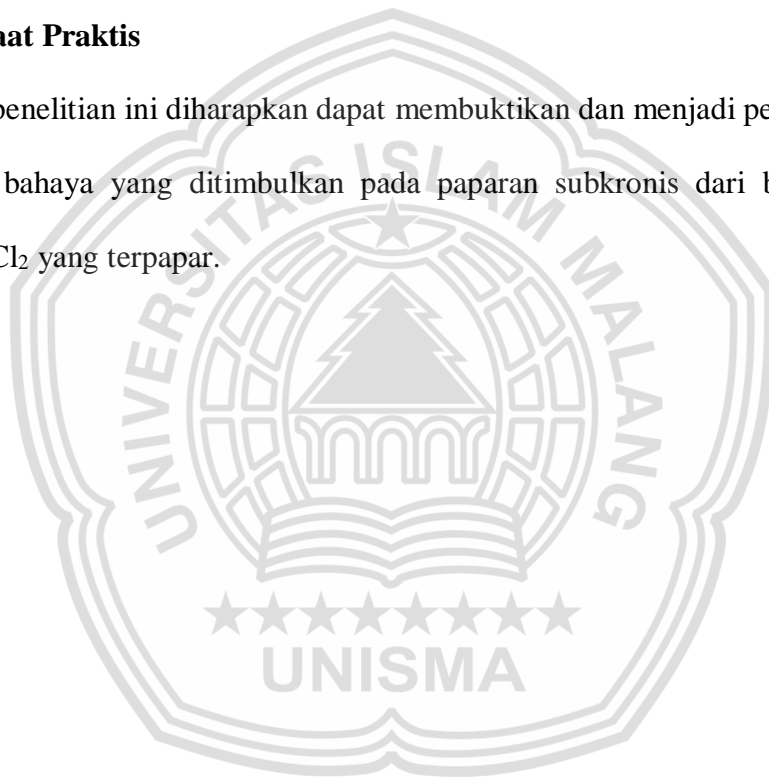
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah pengembangan penelitian selanjutnya mengenai perubahan pada struktur lamela insang sekunder dan kecepatan berenang ikan zebra (*Danio rerio*) juvenile (F2) yang induknya (F1) dipapar berbagai dosis CdCl_2 secara subkronis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan dan menjadi peringatan terhadap bahaya yang ditimbulkan pada paparan subkronis dari beberapa dosis CdCl_2 yang terpapar.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Paparan subkronis *cadmium* dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm pada induk *Danio rerio* (F1) menyebabkan hiperplasia lamela insang sekunder *Danio rerio* juvenile (F2).
2. Paparan subkronis *cadmium* dosis 0,5 ppm, 1 ppm, dan 1,5 ppm pada induk *Danio rerio* (F1) menurunkan kecepatan berenang *Danio rerio* juvenile (F2)

7.2 Saran

Untuk menunjang hasil penelitian ini maka perlu penelitian lebih lanjut tentang

1. Pemeriksaan perubahan ekspresi gen *Nrf2* pada *D. rerio* yang dipapar *cadmium* secara kronik
2. Pemeriksaan perubahan ekspresi gen *th1* dan protein Neurexin 2a pada *D. rerio* yang dipapar *cadmium* secara kronik
3. Menentukan dosis *cadmium* pada F1 yang tidak menimbulkan efek teratogenik pada F2

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Aster, J.C., dan Kumar, V. 2007. Buku Ajar Patologi Robbins. *Elsevier Saunders*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2012). Public Health Statement for Cadmium. *Public Health Statement*, 1–10.
- Arfiati, D., Zakiyah, U., Nabilah, I, S., Khoiriyah, N., Jayanti, A, S., Kharismayanti, H, F., (2017) Perbandingan LC50–96 jam terhadap Mortalitas Benih Ikan Mas, *Cyprinus carpio* Linnaeus 1758 pada limbah Penyamakan Kulit dan Insektisida Piretroid, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya, *Jurnal Iktiologi Indonesia*
- Avallone Bice, Claudio Agnisola, Raimondo Cerciello, Raffaele Panzuto, Palma Simoniello, Patrizia Creti, and Chiara Maria Motta. (2015). Structural and functional changes in the zebrafish (*Danio rerio*) skeletal muscle after cadmium exposure. University of Naples Federico II.
- Avdesh, A., Chen, M., Martin-Iverson, M, T., Monda, A., Ong, D., Rainey-Smith, S., Taddel, K., Lardelli, M., Groth, D, M., Verdile, G., Martins, R, N., (2012), Regular Care and Maintenance of a Zebrafish (*Danio rerio*) Laboratory: An Introduction, *Journal of Visualized Experiments*.
- Barillet, S., Larno, V., Floriani, M., Devaux, A., & Adam-Guillermin, C. (2010). Ultrastructural effects on gill, muscle, and gonadal tissues induced in zebrafish (*Danio rerio*) by a waterborne uranium exposure. *Aquatic toxicology* (Amsterdam, Netherlands), *100*(3), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.08.002>

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). (2014).

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia

Branca. J. J. V., Morucci. G., Pacini. A. (2020). Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural Regeneration Research*. 13(11):1879-1882

Briffa, J., Sinagra, E., Blundell, L., (2020). Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*. Review Article. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04691>

Bull, S. (2010). Cadmium Toxicological [overview]. *Liver*, (3), 1–15.

Burke, F. Hamza, S. Naseem, S. Nawaz-ul-Huda, S. Azam, M. and Khan, I. (2016) Impact of Cadmium Polluted Groundwater on Human Health: Winder, Balochistan. *SAGE Open*. 1-8.

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). Elsevier Ltd. 185–191

Capriello, T., Grimaldi, M. C., Cofone, R., D'Aniello, S., & Ferrandino, I. (2019). Effects of aluminium and cadmium on hatching and swimming ability in developing zebrafish. *Chemosphere*, 222, 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.140>

Celik, A., Büyükkakilli, B., Cimen, B., Taşdelen, B., Oztürk, MI., Eke, D.. (2009) Assessment of cadmium genotoxicity in peripheral blood and bone marrow tissues of male Wistar rats. *Toxicol Mech Methods*. 135-40. doi: 10.1080/15376510802354979.

- Dubińska-Magiera, M., Daczewska, M., Lewicka, A., Migocka-Patrzałek, M., Niedbalska-Tarnowska, J., & Jagl, K. (2016). Zebrafish: A model for the study of toxicants affecting muscle development and function. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ijms17111941>
- Endrinaldi. (2010). Logam-Logam Berat Pencemar Lingkungan dan Efek Terhadap Manusia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. Vol 4 No 1.
- Erhirhie, E. O., Ihekwereme, C. P., & Ilodigwe, E. E. (2018). Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdisciplinary Toxicology*, 11(1), 5–12. <https://doi.org/10.2478/intox-2018-0001>
- European Chemicals Agency. (2014). Cadmium chloride. *Substance of Very High Concern support document*.
- Federer, W. (1963). Experimental Design Theory and Application. *Oxford and Lbh Publish Hincó*.
- Genchi, G., Sinicropi, M.S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A., (2020) The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. doi: 10.3390/ijerph17113782.
- Godt, J., Scheidig, F., Grosse-Siestrup, C., Esche, V., Brandenburg, P., Reich, A., & Groneberg, D. A. (2006). The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 1(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-1-22>
- Hassaninezhad, L., Safahieh, A., Salamat, N., Savari, A., & Majd, N. E. (2014). Assessment of gill pathological responses in the tropical fish yellowfin

seabream of Persian Gulf under mercury exposure. *Toxicology reports*, 1, 621–628. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.07.016>

Holden, J. A., Layfield, L. L., Matthews, J. L., (2013). Respiratory system. Cambridge University Press. (5)

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*) [skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Indriyani. Risandiansyah, R. dan Aini, N. (2020) Paparan Kronis CdCl₂ Menurunkan Kecepatan Berenang dan Meningkatkan Nekrosis Inti Hepatosit Ikan Zebra Dewasa (*Danio rerio*) [skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60–72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>

Jeziarska, B. Ługowska, K. and Witeska, M. (2009) The Effects of Heavy Metals on Embryonic Development of Fish (a review). *Fish Physiol Biochem.* 35:625–640. DOI 10.1007/s10695-008-9284-4.

Jumain., Syahrini., Farid F.T., (2018). Uji Toksisitas Akut Dan Ld50 Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi*. Vol. XIV. No. 1

Lates, B., & Range, N., (2017). Ecological Risk Screening Summary 1 Native Range and Status in the United States 2 Biology and Ecology Taxonomic Hierarchy and Taxonomic Standing. (2008), 1–24.

Leusch, F., & Chapman, H. (2011). The role of toxicity testing in identifying toxic substances : A framework for identification of suspected toxic compounds in water. Retrieved from http://www.dhhs.tas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/78136/Griffith_University_-_ToxicityTesting_Report.pdf

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, D., Gu, Y., & Yu, H. (2021). Vitamin C regulates the production of reactive oxygen species through Wnt10b signaling in the gill of zebrafish. *Fish physiology and biochemistry*, 47(4), 1271–1282. <https://doi.org/10.1007/s10695-021-00982-1>

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>

Liu, Z. Cai, L. Liu, Y. Chen, W. and Wang, Q. (2019). Association Between Prenatal Cadmium Exposure and Cognitive Development of Offspring: A systematic review. *Elsevier Ltd*.

Luevano, J., & Damodaran, C., (2014), A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis, *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*.

Macirella, R., & Brunelli, E. (2017). Morphofunctional alterations in zebrafish (*Danio rerio*) gills after exposure to mercury chloride. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040824>

Mahboob, S., (2013). Environmental pollution of heavy metals as a cause of oxidative stress in fish: a review. *Life Science Journal*.

Meng, J., Wang, W., Li, L., Yin, Q., Zhang, G., 2017. Cadmium effects on DNA and protein metabolism in oyster (*Crassostrea gigas*) revealed by proteomic analyses. *Scientific Reports*. DOI:10.1038/s41598-017-11894-7

Menke, A. L., Spitsbergen, J. M., Wolterbeek, A. P. M., & Woutersen, R. A. (2011). Normal anatomy and histology of the adult zebrafish. *Toxicologic Pathology*, 39(5), 759–775. <https://doi.org/10.1177/0192623311409597>

Messerli, M., Aaldijk, D., Haberthür, D., Röss, H., García-Poyatos, C., Sande-Melón, M., Khoma, O. Z., Wieland, F., Fark, S., & Djonov, V. (2020). Adaptation mechanism of the adult zebrafish respiratory organ to endurance training. *PloS one*, 15(2), e0228333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228333>

Mills, M. G., & Gallagher, E. P. A (2017). targeted gene expression platform allows for rapid analysis of chemical-induced antioxidant mRNA expression in zebrafish Larvae. *Plos One*. DOI:10.1371/journal.pone.0171025.

- Mitra, P. dan Rahim, M. A. (2017). Cadmium: An Environmental Heavy Metal with Nephrotoxic Potency Especially in Diabetic Population, *Journal of Enam Medical College*, Vol 7 No 3.
- Mohan, H., & Mohan, H. (2010). Cell Injury and Cellular Adaptations. *Pathology Quick Review and MCQs*, 14–14. https://doi.org/10.5005/jp/books/11098_3
- Muclisin, A. P., Dewi, A. R., Aini, N. (2021). Nekrosis Sel Spermatisit Primer dan Atresia Folikel Vitelogenik Pada *Danio rerio* Dewasa Akibat Paparan *Kamium Klorida* (CdCl_2) [skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.
- Napolitano, J. R., Liu, M. J., Bao, S., Crawford, M., Nana-Sinkam, P., Cormet-Boyaka, E., & Knoell, D. L. (2012). Cadmium-mediated toxicity of lung epithelia is enhanced through NF- κ B-mediated transcriptional activation of the human zinc transporter ZIP8. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 302(9), L909–L918. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00351.2011>
- OECD. (2009). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects Test No. 452: Chronic Toxicity Studies.
- Pan, Z. Gou, Y. Xiang, H. Hui, Y. Ju, H. and Xu, S. (2019) Effects of Lead, Mercury, and Cadmium Co-exposure on Children's Pulmonary Function. *Biological Trace Element Research*. doi.org/10.1007/s12011-019-01772-w.
- Pantung. Nuntiya. Kerstin, G. Helander. Herbert F, H. and Voravit C. (2008). Histopathological Alterations of Hybrid Walking Catfish (*Clarias macrocephalus* *Clarias gariepinus*) in Acute and Sub acute Cadmium Exposure. *Environment Asia*. page 22-27.

- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Pritchard, V. L. (2001). *IV*. (January).
- Radenkova-Saeva, J. (2008). Historical development of toxicology. *Acta Medica Bulgarica*, 35(1), 47–52.
- Rahimzadeh, M, R., Kazemi, S., Moghadamnia, A., (2017). Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian J Intern Med*. 8(3). 135-145
- Rani, A., Kumar, A., Lal, A., & Pant, M. (2014). Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: A review. *International Journal of Environmental Health Research*, 24(4), 378–399. doi.org/10.1080/09603123.2013.835032
- Santoriello, C., Zon, L. I., Santoriello, C., & Zon, L. I. (2012). Hooked! Modeling human disease in zebrafish Find the latest version: Science in medicine Hooked! Modeling human disease in zebrafish. *122*(7), 2337–2343. doi.org/10.1172/JCI60434.combines
- Sarasamma, S., Audira, G., Juniardi, S., Sampurna, B. P., Liang, S. T., Hao, E., ... Hsiao, C. Der. (2018). Zinc chloride exposure inhibits brain acetylcholine levels, produces neurotoxic signatures, and diminishes memory and motor activities in adult zebrafish. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103195>
- Selderslaghs, I., Hooyberghs, J., and Witters H. (2013). Assessment of The Developmental Neurotoxicity of Compounds by Measuring Locomotor

Activity in Zebrafish Embryos and Larvae. *Neurotoxicology and Teratology*.

Elsevier Ltd. pp. 44–56

Sevcikova, M., Modra, H., Slaninova, A., Svobodova Z., (2011). Metals as a cause of oxidative stress in fish : a review. *Veterinarni Medicina*, 56, 2011 (11): 537–546

Severi, K. E., Portugues, R., Marques, J. C., O'Malley, D. M., Orger, M. B., & Engert, F. (2014). Neural Control and Modulation of Swimming Speed in the Larval Zebrafish. *Neuron*, 83(3), 692–707. doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.032

Sfakianakis, D. G., Leris, I., & Kentouri, M. (2011). Effect of developmental temperature on swimming performance of zebrafish (*Danio rerio*) juveniles. *Environmental Biology of Fishes*, 90(4), 421–427.

Shadrin, A. M., & Ozernyuk N. D., (2002). Development of the Gill System in Early Ontogenesis of the Zebrafish and Ninespine Stickleback. *Russian Journal of Developmental Biology*, Vol. 33, No. 2,

Sharma, H., Blessy, B. M., & Neetu, R. (2015). The Characteristics, toxicity and effects of cadmium. *In International Journal of Nanotechnology and Nanoscience* (Vol. 3).

Sherwood. L. (2013) Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem. *Penerbit Buku Kedokteran* (ECG). Edisi 8

Sofiana, K. D. W, P. M., Husnul, K., dan Widodo, M. A. (2019). Analisis Efek Paparan Kadmium Konsentrasi Rendah pada Morfologi dan Viabilitas Sel HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells). *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. Vol. 5 No. 1.

- Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., & Smith, C. (2008). The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*. *Biological Reviews*, 83(1), 13–34. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2007.00030.x>
- Strzyzewska, E., Szarek, J., & Babinska, I. (2016). Morphologic evaluation of the gills as a tool in the diagnostics of pathological conditions in fish and pollution in the aquatic environment: A review. *Veterinarni Medicina*, 61(3), 123–132. <https://doi.org/10.17221/8763-VETMED>
- Sukami. Maftuch. dan Nursyam, H. (2012). Kajian Penggunaan Ciprofloxacin terhadap Histologi Insang dan Hati Ikan Botia (*Botia macracanthus*, Bleeker) yang Diinfeksi Bakteri *Aeromonas hydrophilia*. Universitas Brawijaya. Vol 2
- Suyanto., (2016). Patologi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- S'wiergosz-kowalewska, R., (2001), Cadmium Distribution and Toxicity in Tissues of Small Rodents, Institute of Environmental Sciences, Department of Ecotoxicology, Jagiellonian University, *Microscopy Research And Technique*, 55:208–222.
- Tian, J., Hu, J., Liu, D., Yin, J., Chen, M., Zhou, L., & Yin, H. (2021). Cadmium chloride-induced transgenerational neurotoxicity in zebrafish development. *Environmental toxicology and pharmacology*, 81, 103545. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103545>
- Tu, H., Fan, C., Chen, X., Liu, J., Wang, B., Huang, Z., Zhang, Y., Meng, X., & Zou, F. (2017). Effects of cadmium, manganese, and lead on locomotor activity and neurexin 2a expression in zebrafish. *Environmental toxicology and chemistry*, 36(8), 2147–2154. <https://doi.org/10.1002/etc.3748>

- US Environmental Protection Agency. (2016). Aquatic Life Ambient Water Quality Criteria for Cadmium.
- Voesenek, C. J., Muijres, F. T., & Van Leeuwen, J. L. (2018). Biomechanics of swimming in developing larval fish. *Journal of Experimental Biology*, 221(1). doi.org/10.1242/jeb.149583
- Watanabe, M., Henmi, K., Ogawa, K., & Suzuki, T., (2003). Cadmium-dependent generation of reactive oxygen species and mitochondrial DNA breaks in photosynthetic and non-photosynthetic strains of *Euglena gracilis*. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology*.
- Wirasuta, I., & Niruri, R. (2007). *Dinamika Obat: Buku Ajar Farmakologi & Toksikologi*. 911.
- 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.
- Wold, M., Beckmann, M., Poitra, S., Espinoza, A., Longie, R., Mersereau, E., ... Darland, T. (2017). The longitudinal effects of early developmental cadmium exposure on conditioned place preference and cardiovascular physiology in zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 191, 73–84. doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.07.017
- Yudiati, E. Sedjati, S. Enggar, I. and Hasibuan, I. (2009). Dampak Pemaparan Logam Berat Kadmium pada Salinitas yang Berbeda terhadap Mortalitas dan Kerusakan Jaringan Insang Juvenile Udang Vaname (*Litopeneus vannamei*). *Ilmu Kelautan Indonesia Journal of Marine Sciences*. Vol 14 (4): 29-35.



University of Islam Malang
REPOSITORY



© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id