

**PEMANFAATAN SENYAWA POLI-MONOALILOKSI-KALIKS[6]ARENA
SEBAGAI ANTIDOTUM KERACUNAN KADMIUM PADA MENCIT**
*(The Utilization of Poly-monoallyloxy-calix[6]arene as Antidote
on Cadmium Intoxication in Mice)*

Susy Yunita Prabawati^{1*}, Jumina², Mustofa³, Sri Juari Santosa²

¹Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta
Jl. Laksda Adisucipto, Yogyakarta

²Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, UGM, Yogyakarta

³Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta

* E-mail: susyprabawati@gmail.com, Tel: +62 812 275 0586

Diterima: 23 April 2013

Disetujui: 28 Juni 2013

Abstrak

Pada penelitian ini akan dipelajari kemampuan dari senyawa poli-monoaliloksi-kaliks[6]arena (PMK[6]H) sebagai antidotum keracunan Cd pada mencit. Penelitian ini mengikuti rancangan acak lengkap dengan menggunakan mencit jantan, galur Balb/C, sehat, umur 2-3 bulan dan mempunyai bobot badan yang seragam. Subjek uji sebanyak 30 ekor dikelompokkan menjadi 6 kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok mencit yang diberi pakan normal dan larutan CMC 0,5%. Kelompok 2 (kontrol negatif) diberi pakan normal dan dicekok larutan CdCl₂ (3,15 mg selama 14 hari pada setiap pagi). Kelompok 3 adalah kelompok kontrol positif (kontrol antidotum) dan kelompok 4-6 adalah kelompok eksperimen. Kelompok 3-6 diberi pakan normal dan dicekok larutan CdCl₂ selama 14 hari pada setiap pagi dan sore harinya diobati dengan dimerkaprol (0,65 mg/Kg BB) untuk kelompok 3 dan PMK[6]H untuk kelompok eksperimen dengan dosis masing-masing 0,22; 0,65; dan 1,95 mg/Kg BB dalam CMC 0,5%. Pengamatan gejala toksik dilakukan selama 14 hari. Pada akhir masa uji, mencit dikorbankan untuk selanjutnya diambil ginjal dan hatinya untuk diukur kadar Cd dengan menggunakan spektrofotometer serapan atom (AAS) dan untuk pengamatan histopatologi. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan kadar Cd dalam ginjal mencit pada kelompok 3-6 yaitu berturut-turut sebesar 14,98; 15,22; 30,92; dan 45,61 %. Sedangkan kadar Cd dalam hati mengalami penurunan masing-masing sebesar 23,37; 25,79; 31,82; dan 35,66 %. Berdasarkan data tersebut, maka PMK[6]H dapat menurunkan kadar Cd dalam ginjal dan hati mencit yang telah diracuni dengan CdCl₂ bahkan pada tingkat dosis yang sama, PMK[6]H memberikan penurunan kadar Cd yang lebih besar dari dimerkaprol.

Kata kunci : antidotum, keracunan Cd, poli-monoaliloksi-kaliks[6]arena, kadar Cd, mencit.

Abstract

The efficacy of poly-monoallyloxy-calix[6]arene (PMK[6]H) as antidote in the Cd intoxication was studied in mice. This research used completely randomized design. The animal test was Balb/C male mice, healthy, age 2-3 months with uniform body weight. Thirty mice were grouped into 6 groups. Group 1 was normal group were fed with normal mice chow and administration of 0.5 % CMC. Group 2 was negative control group were fed with normal mice chow and administration of CdCl₂ (3.15 mg for 14 days on each morning). Group 3 was positive control group (antidote control) and group 4-6 were experimental groups. Group 3-6 were fed with normal mice chow and administration of CdCl₂ (3.15 mg for 14 days on each morning and late afternoon treatment with dimercaprol (0.65 mg/Kg BW) for groups 3 and PMK[6]H for the experimental groups. The dosage of PMK[6]H were 0.22; 0.65; and 1.95 mg/Kg BW in 0.5 % CMC, respectively. Evaluation of the toxic symptoms was done for 14 days. In the end of the evaluation, all mice were killed to take the kidneys and livers for histopathologic examination and the Cd levels were measured using atomic absorption spectrophotometer (AAS). The results showed a decline in levels of Cd in the kidneys of mice in group 3-6 were 14.98; 15.22; 30.92; and 45.61 %, respectively, while the Cd

levels in livers decreased by 23.37; 25.79; 31.82; and 35.66 %, respectively. Based on the data, it showed that PMK[6]H can reduce the Cd toxicity in mice and at the same dosage, PMK[6]H can provide a reduction in Cd levels greater than dimercaprol.

Keywords: antidote, Cd intoxication, poly-monoallyloxycalix[6]arene, Cd level, mice.

PENDAHULUAN

Perkembangan industri di Indonesia telah memberikan dampak positif bagi kesejahteraan hidup manusia, namun di sisi lain juga memberikan dampak negatif yang merugikan. Dampak negatif timbul akibat limbah industri seringkali tidak mendapat penanganan yang tepat sehingga menimbulkan pencemaran lingkungan termasuk lingkungan perairan di sekitarnya.

Salah satu bahan pencemar perairan yang cukup berbahaya adalah logam berat. Logam berat sukar didegradasi menjadi spesies yang tidak berbahaya, sehingga akumulasi ion-ion logam tersebut dapat mencapai konsentrasi toksik yang dapat mengakibatkan kerusakan ekologi. Logam berat juga dapat masuk ke dalam tubuh manusia, seperti melalui pernafasan akibat menghirup asap pabrik, melalui makanan yang terkontaminasi alat masak atau masuk melalui siklus rantai makanan di lingkungan (Sugiharto, 2006).

Kadmium (Cd) merupakan salah satu logam berat yang memiliki toksisitas tinggi. Toksisitas logam ini diakibatkan dari ikatan ion divalennya dengan residu gugus sulfhidril (-SH) dari suatu enzim sehingga mereduksi aktivitas enzim tersebut. Efek keracunan yang ditimbulkan dapat berupa penyakit paru-paru, hati, tekanan darah tinggi, gangguan pada sistem ginjal dan kelenjar pencernaan serta mengakibatkan kerapuhan pada tulang (Bernard, 2008).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar Cd dalam sampel kerang hijau telah melebihi ambang batas SNI untuk Cd dalam makanan laut yaitu 0,2 ppm (Alfian, 2005). Kondisi ini sangat memprihatinkan karena Cd yang masuk ke dalam tubuh dapat terakumulasi pada hati dan ginjal dan dapat menyebabkan keracunan akut (Fuente dkk, 2002; Hodgson, 2004).

Pertolongan yang lazim diberikan

kepada korban keracunan logam berat adalah dengan memberikan suatu antidotum. Senyawa kalik[6]sulfonat dan kaliks[8] sulfonat pernah diujikan sebagai antidotum keracunan uranium (Archimbaud dkk 1994). Hasil penelitian secara *in vivo* menunjukkan bahwa kaliks[6]arena mampu menurunkan kadar uranium dalam ginjal tikus.

Perkembangan penelitian kaliksarena dalam bidang kedokteran kemudian semakin berkembang seperti penggunaan senyawa turunan kaliks[6]arena sebagai pengontrol infeksi *tuberculosis* pada mencit (Colston dkk, 2004). Potensi senyawa kaliks[4]arena dan kaliks[6]arena juga mulai dikembangkan sebagai kandidat obat antitumor dan anti HIV (Kamada dkk, 2010; Bezouska dkk, 2010; Tsou dkk, 2010).

Senyawa makrosiklik turunan kaliksarena dapat berpotensi sebagai antidotum keracunan logam berat umumnya dikarenakan pembentukan senyawa pengkhelat antara gugus-gugus aktif seperti -OH, -SH, C=O, dan sebagainya dengan ion logam. Demikian pula struktur dan gugus-gugus aktif yang dimiliki oleh senyawa poli-monoaliloksi-kalik[6]arena (PMK[6]H), juga mampu membentuk khelat dan dimanfaatkan sebagai antidotum keracunan logam Cd. Hingga saat ini penggunaan PMK[6]H belum banyak dilaporkan.

METODOLOGI

Subjek uji

Pada penelitian ini digunakan satu jenis hewan uji yaitu mencit jantan (*Mus musculus*), galur Balb/C yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran UGM, yang berumur 2-3 bulan dengan bobot sekitar 20 g.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: poli-monoaliloksi-kaliks

[6]arena (PMK[6]H) hasil sintesis Prabawati dkk (2011), CMC-Na (Merck), CdCl₂ (Merck), akuades, formalin teknis 10%.

Alat

Peralatan yang digunakan meliputi: spuit injeksi dan jarum oral No.14, neraca analitis, timbangan mencit, stirrer, seperangkat alat gelas (gelas beker, gelas ukur, labu takar, pipet, gelas arloji) dan seperangkat alat bedah (gunting, pinset).

Cara Penelitian

Uji aktivitas PMK[6]H sebagai antidotum dilakukan secara *in vivo* menggunakan mencit jantan. Rancangan percobaan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap dengan 6 kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 5 ekor. Tiga puluh ekor mencit berumur sekitar 2-3 bulan dengan berat sekitar 20 g, diaklimasikan selama 7 hari.

Larutan CdCl₂ dengan dosis 3,15 mg dicekikkan pada mencit. Pengelompokan dan perlakuan terhadap hewan uji ditunjukkan pada Tabel 1.

Selama masa perlakuan, mencit diberi pakan dan minum secara *ad libitum*. Larutan CdCl₂ dicekikkan setiap pagi selama 14 hari. Pada sore hari, mencit diberi pakan tambahan berupa campuran 0,65 mg/KgBB dimerkaprol-CMC(*carboxymethylcellulose*) 0,5 % (untuk P3) dan campuran PMK[6]H-CMC 0,5 % untuk P4-6, masing-masing dengan dosis 0,22; 0,65 dan 1,95 mg/KgBB.

Pengamatan klinis terjadinya keracunan Cd pada mencit

Pada hari ke-15 sampai hari ke-28, mencit diberi pakan dan minum *ad libitum* serta dilakukan pengamatan dan pemeriksaan klinik pada tiap hewan uji. Pengamatan gejala klinis terdiri dari pengamatan tingkah laku mencit, seperti aktivitas lokomotorik, reaksi-reaksi aneh, suara, interaksi terhadap sekitar; kondisi mata dan bulu; dan penimbangan berat badan mencit.

Analisis Cd dalam ginjal dan hati

Pada hari ke-29, mencit dimatikan, dibedah, kemudian ginjal dan hati diambil

dan ditimbang. Sampel ginjal dan hati dikeringkan pada suhu 110 °C selama 24 jam, kemudian dilakukan analisis Cd dengan metode "*wet digestion*" sebagai berikut: Sampel organ yang telah dikeringkan dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan direndam dalam larutan H₂ClO₄ : HNO₃ (1:1) selama 24 jam. Selanjutnya sampel dipanaskan hingga larut dan berwarna bening, setelah itu larutan didinginkan, disaring dan diencerkan dengan akuades sampai volume 10 mL. Pemeriksaan kadar logam Cd dilakukan dengan menggunakan AAS.

Analisis histopatologi dengan pengecatan perak

Organ hati dan ginjal diambil sebagian dan dimasukkan dalam larutan formalin 10 %. Selanjutnya dilakukan analisis histopatologi dengan pengecatan perak (*silver sulphide*). Analisis ini dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada terhadap organ hati dan ginjal mencit yang keracunan CdCl₂ (kontrol negatif), dan mencit yang telah diobati dengan antidotum PMK[6]H.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama masa aklimasi dan masa perlakuan, mencit diberi pakan dan minum yang sama. Perlakuan terhadap hewan uji dilakukan selama 14 hari dan pada hari ke-15 sampai hari ke-28, dilakukan pengamatan fisik terhadap gejala-gejala keracunan sebagaimana terlihat pada Tabel 2.

Setelah diberikan larutan CdCl₂, pengamatan pada 3 jam pertama hingga 24 jam belum menunjukkan adanya tanda-tanda keracunan. Pada hari ke-10, tanda-tanda keracunan mulai terlihat pada kelompok P-2. Tingkah laku mencit tidak terlihat lincah, sebagian bulu mulai berdiri tetapi mata masih terlihat baik. Pada hari ke-11 sampai hari ke-28, tingkat kelincahan mencit semakin berkurang, dan jumlah bulu yang berdiri juga semakin bertambah. Sementara untuk kelompok P-3 sampai P-6, tingkah laku mencit tidak terlalu menunjukkan

adanya tanda-tanda keracunan Cd. Hal ini dikarenakan pada kelompok P-3 sampai P-6, meskipun pada pagi hari diracuni dengan larutan CdCl_2 , tetapi pada sore harinya

mencit sudah diobati dengan pemberian antidotum. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian antidotum dapat mengurangi keracunan yang terjadi pada mencit.

Tabel 1. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

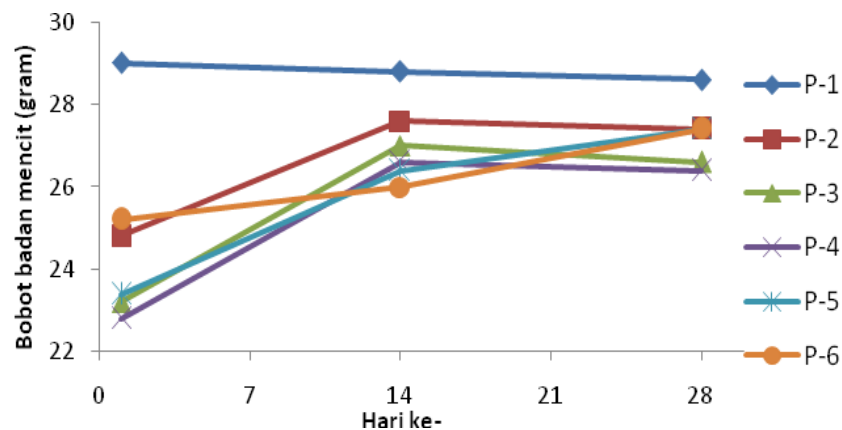
Kelompok	Perlakuan
P1 (Normal)	Akuades + Larutan CMC 0,5 %
P2 (Kontrol negatif)	CdCl_2 + Larutan CMC 0,5 %
P3 (Kontrol positif)	CdCl_2 + dimerkaprol 0,65 mg/Kg BB
P4 (Perlakuan I)	CdCl_2 + PMK[6]H dosis 0,22 mg/Kg BB
P5 (Perlakuan II)	CdCl_2 + PMK[6]H dosis 0,65 mg/Kg BB
P6 (Perlakuan III)	CdCl_2 + PMK[6]H dosis 1,95 mg/Kg BB

Tabel 2. Pengamatan gejala klinis pada hari ke-1 sampai ke-28

Kelompok	Pengamatan gejala klinis								
	hari-1			hari ke-14			hari ke-28		
	Tingkah laku	mata	bulu	Tingkah laku	mata	bulu	Tingkah laku	mata	bulu
P1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P2	+	+	+	-	+	-	--	--	--
P3	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P6	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = kondisi baik

- = tanda keracunan



Gambar 1. Perkembangan bobot badan mencit pada uji aktivitas antidotum

Selama masa perlakuan, dilakukan pula pengamatan terhadap perkembangan bobot badan mencit dalam tiap kelompok, sebagaimana terlihat pada Gambar 1.

Perkembangan bobot badan rata-rata mencit pada P-2 sampai P-4 menunjukkan pola yang hampir sama yaitu setelah hari ke-28, terlihat adanya penurunan berat badan mencit. Penurunan tersebut disebabkan oleh efek racun yang ditimbulkan karena pemberian larutan CdCl₂. Sementara itu, untuk kelompok P-5 dan P-6, bobot badan mencit terus mengalami kenaikan sampai hari ke-28. Hal ini karena meskipun mencit diracuni dengan larutan CdCl₂, tetapi pada sore harinya mencit diobati dengan pemberian antidotum. Dengan demikian, pemberian antidotum PMK[6]H dengan dosis 2 dan 3 pada mencit yang diracuni CdCl₂ tidak menimbulkan penurunan bobot badan.

Pada hari ke-29, dilakukan pembedahan terhadap mencit. Pada penelitian ini diambil hati dan ginjal mencit untuk dianalisis kadar Cd serta dilakukan analisis histopatologi. Preparasi sampel hati dan ginjal mencit dilakukan dengan metode *wet digestion* dan

pengukuran kadar Cd dalam kedua organ tersebut dilakukan dengan menggunakan AAS.

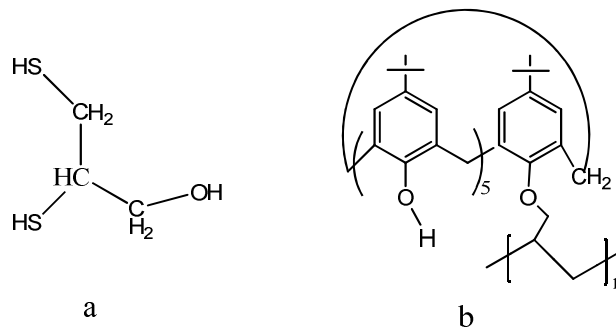
Data pada Tabel 3 menunjukkan persentase penurunan kadar Cd dalam ginjal dan hati setelah pemberian antidotum dimerkaprol dan PMK[6]H.

Berdasarkan data pada Tabel 3, terlihat bahwa kadar Cd pada kelompok P-2 cukup tinggi yaitu dalam ginjal sebesar 66,909 ppm dan dalam hati sebesar 69,804 ppm. Terjadi penurunan kadar Cd yang cukup signifikan pada mencit kelompok P-3 sampai P-6 baik pada organ ginjal maupun hati jika dibandingkan dengan kelompok P-2. Pada pemberian PMK[6]H dengan dosis 0,22 mg/KgBB, senyawa PMK[6]H dapat menurunkan kadar Cd sebesar 15,22 %; dengan dosis 0,65 mg/Kg BB, PMK[6]H dapat menurunkan kadar Cd sebesar 30,92 % sementara dengan dosis yang sama, dimerkaprol hanya mampu menurunkan kadar Cd sebesar 14,98 %. Apabila pemberian dosis PMK[6]H ditingkatkan menjadi 1,95 mg/KgBB, senyawa ini mampu menurunkan kadar Cd sebesar 45,61 %.

Tabel 3. Persentase penurunan kadar Cd dalam ginjal dan hati mencit

Kelompok	Ginjal		Hati	
	Kadar (ppm)	% Δ Cd	Kadar (ppm)	% Δ Cd
P-1: Normal	1,559		1,429	
P-2: K.negatif	66,909		69,804	
P-3: K.positif (dimerkaprol)	56,884	14,983	53,489	23,373
P-4: Dosis 1	56,726	15,219	51,801	25,791
P-5: Dosis 2	46,220	30,921	47,590	31,823
P-6: Dosis 3	36,390	45,613	44,909	35,664

Δ = penurunan



Gambar 2. Struktur (a) dimerkaprol dan (b) poli-monoaliloksi-kaliks[6]arena (PMK[6]H)

Demikian pula pada organ hati, pemberian PMK[6]H dengan dosis 0,22 mg/KgBB, dapat menurunkan kadar Cd sebesar 25,79 %; dengan dosis 0,65 mg/KgBB, PMK[6]H dapat menurunkan kadar Cd sebesar 31,82 % sementara dengan tingkat dosis yang sama, dimerkaprol hanya mampu menurunkan kadar Cd sebesar 23,37 %. Apabila pemberian dosis PMK[6]H ditingkatkan menjadi 1,95 mg/KgBB, senyawa ini mampu menurunkan kadar Cd sebesar 35,66 %.

Pada umumnya, senyawa yang lazim digunakan sebagai antidotum keracunan logam berat adalah dimerkaprol $\{(C_3H_5(SH)_2OH)\}$. Adanya gugus aktif $-SH$ dan $-OH$ dalam struktur senyawanya dapat berperan dalam mengikat logam berat. Demikian pula dengan PMK[6]H, yang memiliki struktur kimia seperti pada Gambar 2(b) dengan keberadaan gugus aktif $-OH$ dalam jumlah yang lebih banyak dalam setiap molekulnya jika dibandingkan dengan dimerkaprol (Gambar 2(a)).

Mekanisme pengikatan logam dengan PMK[6]H dapat terjadi melalui pembentukan ikatan hidrogen, yaitu interaksi antara ion logam dengan situs aktif PMK[6]H terjadi melalui keterlibatan molekul air. Gugus-gugus pada PMK[6]H juga dapat berpotensi sebagai *chelating agent*, yang mengikat ion logam melalui pembentukan kompleks.

PMK[6]H sebagai antidotum mampu menembus membran sel sehingga dapat mengadsorpsi logam Cd yang terkandung di

dalam ginjal dan hati mencit yang telah diracuni dengan $CdCl_2$. Senyawa PMK[6]H mampu menurunkan kadar Cd lebih tinggi dibandingkan dengan dimerkaprol pada tingkat dosis yang sama. Hasil analisis statistik non parametrik dengan metode Kruskal Wallis untuk ke-enam kelompok terhadap kadar Cd dalam ginjal menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata antara berbagai kelompok perlakuan. Setelah dilanjutkan dengan uji Mann Whitney (Tabel 4) untuk melihat perbedaan kadar Cd dalam ginjal mencit antara kelompok dosis obat (P4-6) dibandingkan dengan P-3 (dimerkaprol sebagai kontrol positif), maka terlihat ada perbedaan yang signifikan antarkelompok P-5 dan P-6 dibandingkan dengan P-3.

Hasil analisis statistik non parametrik dengan metode uji Kruskal Wallis untuk ke-enam kelompok terhadap kadar Cd dalam hati mencit juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata antara berbagai kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut dengan Mann Whitney (Tabel 4) menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antar kelompok P-6 dibandingkan dengan P-3.

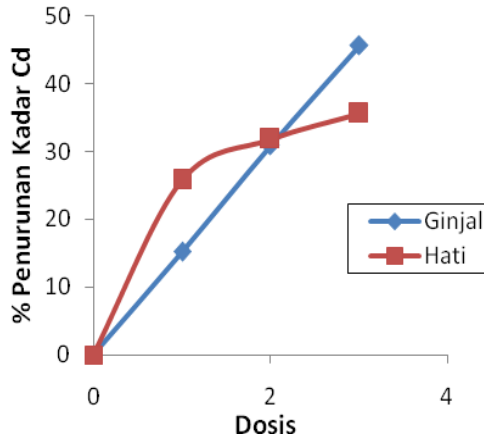
Hubungan dosis dengan efek penurunan kadar Cd dapat terlihat pada Gambar 3. Pada organ ginjal, pemberian dosis 1, 2 dan 3 masing-masing dapat menurunkan kadar Cd sebesar 15,22 ; 30,92 dan 45,61 %. Pada organ hati, pemberian dosis 1, 2 dan 3 masing-masing memberikan penurunan kadar Cd sebesar 25,79 ; 31,82 dan 35,66 %.

Tabel 4. Hasil uji Mann Whitney kadar Cd dalam ginjal dan hati mencit dengan pemberian PMK[6]H dibandingkan dengan kontrol positif

Sampel	Kelompok	Perlakuan	Keterangan
Ginjal	P-4	PMK[6]H dosis 1 : 0,22 mg/KgBB	TB
	P-5	PMK[6]H dosis 2 : 0,65 mg/KgBB	B
	P-6	PMK[6]H dosis 3 : 1,95 mg/KgBB	B
Hati	P-4	PMK[6]H dosis 1 : 0,22 mg/KgBB	TB
	P-5	PMK[6]H dosis 2 : 0,65 mg/KgBB	TB
	P-6	PMK[6]H dosis 3 : 1,95 mg/KgBB	B

B = berbeda bermakna

TB = tidak berbeda bermakna



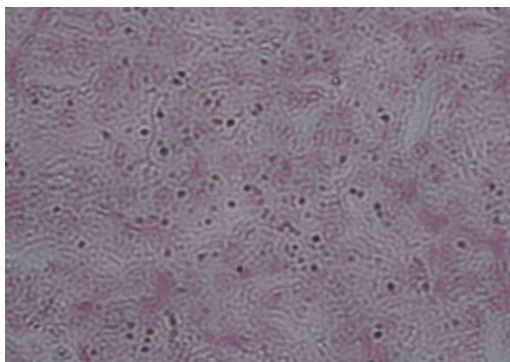
Gambar 3. Hubungan dosis PMK[6]H dengan efek penurunan kadar Cd

Dari data ini terlihat bahwa pemberian dosis PMK[6]H yang meningkat mampu menurunkan kadar Cd dengan lebih tinggi

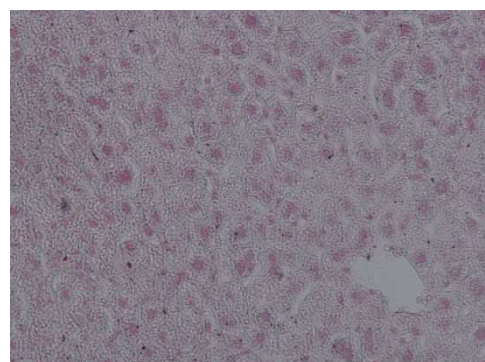
bahkan jika dibandingkan dengan dimerkaprol pada tingkat dosis yang sama (yaitu dosis 2).

Pengamatan secara makroskopis yang dilakukan terhadap organ ginjal dan hati mencit pada kelompok kontrol dan perlakuan tidak menunjukkan kerusakan. Tetapi dari hasil analisis histopatologi terlihat perbedaan bintik hitam yang teramati sebagaimana terlihat pada Gambar 4. Melalui pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan perak ini, adanya racun logam berat dalam inti sel akan muncul sebagai bintik hitam.

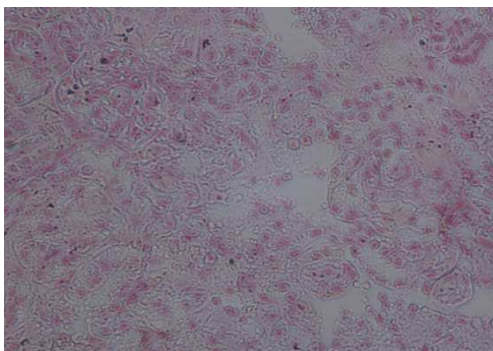
Hasil analisis menunjukkan bahwa di dalam organ ginjal dan hati mencit yang diracuni dengan CdCl₂ memperlihatkan bintik hitam yang lebih banyak. Setelah dilakukan terapi dengan pemberian antidotum PMK[6]H, bintik hitam pada organ ginjal dan hati menjadi berkurang



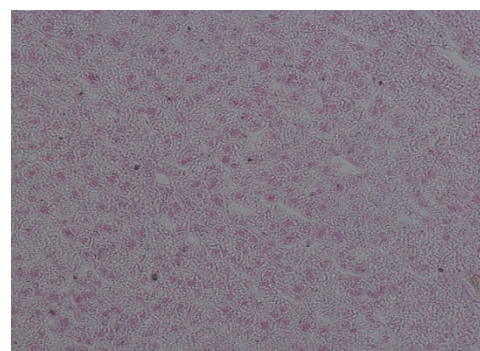
a₁



b₁



a₂



b₂

Gambar 4. Hasil analisis histopatologi pada perbesaran 200x (a) ginjal, (b) hati, (1) mencit diracuni Cd, (2) mencit setelah diobati PMK[6]H

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data secara kualitatif maupun kuantitatif maka dari hasil uji aktivitas secara *in vivo* dapat diketahui bahwa PMK[6]H dapat menurunkan kadar Cd dalam ginjal dan hati mencit yang telah diracuni CdCl₂. Pemberian dosis PMK[6]H yang meningkat mampu menurunkan kadar Cd dengan lebih tinggi bahkan jika dibandingkan dengan dimerkaprol pada tingkat dosis yang sama. Pada pemberian dosis PMK[6]H sebesar 1,95 mg/KgBB, mampu menurunkan kadar Cd sebesar 45,61 % dalam organ ginjal dan sebesar 35,66 % dalam organ hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfian, Z. 2005. Analisis Kadar Logam Kadmium (Cd²⁺) dari Kerang yang Diperoleh dari Daerah Belawan secara Spektrofotometer Serapan Atom. *Jurnal Sains Kimia*, 9, 2, 73-76.
- Archimbaud, M., Henge-Napoli, M.H., Lillienbaum, D., Desloges, M., dan Montagne, C., 1994. Application of Calixarenes for the Decorporation of Uranium: Present Limitation and Further Trends. *Radiat. Prot. Dosim.*, 53, 327-330.
- Bernard, A. 2008. Cadmium and Its Adverse Effect on Human Health. *Indian. J. Med. Res.*, 128, 557-564.
- Bezouška, K., Šnajdrová, R., Krěnek, K., Vancřurová, M., Kádek, A., Adámek, D., Lhoták, P., Kavan, D., Hofbauerová, K., Man, P., Bojarová, P., dan Krěen, V. 2010. Carboxylated calixarenes bind strongly to CD69 and protect CD69+ killer cells from suicidal cell death induced by tumor cell surface ligands. *Bioorgan. Med. Chem.*, 18, 1434-1440.
- Colston, M.J., Hailes, H.C., Stavropoulos, E., Herve, A.C., Herve, G., Goodworth, K.J., Hill, A.M., Jenner, P., Hart, P.D., dan Tascon, R.E., 2004. Antimycobacterial Calixarenes Enhance Innate Defense Mechanisms in Murine Macrophages and Induce Control of *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Mice. *Infection and Immunity*, 72, 11, 6318-6323.
- Fuente, H.D., Perez, D.P., Baranda, F.D., Alanis, V.S., Layseca, E., dan Amaro, R.G. 2002. Efek of Arsenic, Cadmium, and Lead on The Induction Apoptosis of Normal Human Mononuclear Cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 129, 69-77.
- Hodgson, E. 2004. *A Textbook of Modern Toxicology*. Third edition. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
- Kamada, R., Yoshino, W., Nomura, T., Chuman, Y., Imagawa, T., Suzuku, T., dan Sakaguchi, K. 2010. Enhancement of Transcriptional Activity of Mutant p53 Tumor Suppressor Protein through Stabilization of Tetramer Formation by Calix[6]arene Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 4412-4415.
- Prabawati, S.Y., Jumina, Santosa, S.J., dan Mustofa. 2011. Synthesis of a series of Calix[6]arenes Polymer from *p-ter-butylphenol*, *International Conference on Bioscience and Biotechnology*. Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga, Yogyakarta.
- Sugiharto. 2006. Efek Rimpang temulawak terhadap Jumlah Eritrosit, Kadar Pb dan Cd dalam Darah Tikus yang Diberi Larutan Pb(NO₃)₂ dan CdCl₂. *Berkala Penel. Hayati*, 11, 155-159.
- Tsou, L.K., Dutschman, G.E., Gullen, E.A., Telpoukhovskaia, M., Yung-Chi, C., dan Hamilton, A.D. 2010. Discovery of a synthetic dual inhibitor of HIV and HCV infection based on a tetrabutoxycalix[4]arene scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 2137-2139.