

INTERAKSI LOGAM TOKSIK DENGAN LOGAM ESENSIAL DALAM SISTEM BIOLOGIK DAN PENGARUHNYA TERHADAP KESEHATAN TERNAK

DARMONO

*Balai Penelitian Veteriner
Jalan R.E. Martadinata 30, P.O. Box 151, Bogor 16114, Indonesia*

ABSTRAK

Di antara beberapa logam toksik, logam berat seperti Cd, Pb dan Hg adalah logam toksik yang sering ditemukan dalam lingkungan. Logam tersebut tidak diketahui kegunaannya dalam sistem biologik, tetapi kehadirannya dalam tubuh makhluk hidup dikarenakan individu yang bersangkutan telah berkontak dengan lingkungan di sekitarnya. Untuk mempelajari mekanisme toksisitas logam tersebut dalam sistem biologik sangatlah penting, terutama interaksinya dengan logam esensial seperti Ca, Zn, Fe, Se dan Cu. Pada umumnya defisiensi salah satu unsur esensial tersebut akan meningkatkan toksisitas logam non-esensial, sedangkan kelebihan logam esensial akan mencegah terjadinya toksisitas. Oleh sebab itu kehadiran mineral esensial dalam pakan sangat berguna untuk melindungi pengaruh toksik dari logam berat yang berbahaya tersebut. Penambahan mineral esensial diharapkan dapat mengobati toksisitas logam beracun tersebut.

Kata kunci : Logam toksik, logam esensial, interaksi

ABSTRACT

INTERACTION BETWEEN TOXIC AND ESSENTIAL METALS IN THE BIOLOGICAL SYSTEM, AND THEIR EFFECT ON ANIMAL HEALTH

Among the various toxic elements, heavy metals such as Cd, Pb, and Hg are commonly present in the environment. These metals have no biological function in the animal, but their presence in tissues reflect contact of the organism with its environment. Studies of the toxicity mechanism of these elements in the biological systems of the animals are important especially interaction between them and some essential dietary elements like Ca, Zn, Fe, Se, and Cu. In general a deficiency from one of the essential element increases toxicity of heavy metals, whereas an excess appears to be protective. These suggest that dietary presence of the essential elements may to protection of animal from the effects of heavy metal exposure. Addition of essential elements in the diet can be used for the treatment of heavy metal toxicity.

Key words : Toxic metals, essential metals, interaction

PENDAHULUAN

Secara alamiah telah diketahui bahwa 26 unsur dari 90 unsur kimia dibutuhkan oleh sistem biologis makhluk hidup (elemen esensial). Unsur tersebut berdasarkan kebutuhan makhluk hidup terdiri atas 11 elemen makro dan lima belas elemen mikro (UNDERWOOD, 1977). Elemen makro kelompok satu yang jumlahnya paling besar dalam tubuh ada lima elemen, yakni : karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), oksigen (O), dan belerang (S). Sementara itu, elemen makro kelompok dua seperti kalsium (Ca), natrium (Na), kalium (K), magnesium (Mg), khlor (Cl), dan fosfor (P), jumlahnya cukup besar dan ditemukan dalam jaringan dan cairan tubuh. Kedua kelompok elemen makro tersebut dalam jaringan tubuh jumlahnya dalam konsentrasi gram per kilogram (g/kg), sedangkan kebutuhan makhluk hidup terhadap elemen

tersebut dinyatakan dalam ukuran gram per hari. Unsur makro tersebut sangat esensial dalam tubuh untuk digunakan oleh sel dan organ tubuh agar dapat berfungsi secara normal.

Lima belas unsur lainnya yang dikelompokkan dalam elemen mikro esensial adalah arsen (As), khrom (Cr), kobalt (Co), tembaga (Cu), fluor (F), iodin (I), besi (Fe), mangan (Mn), molibdat (Mo), nikel (Ni), selenium (Se), silikon (Si), timah (Sn), vanadium (V), dan seng (Zn) (PRASAD, 1976; MERTZ, 1981). Beberapa peneliti menyatakan bahwa As termasuk golongan elemen non-esensial (PACYNA, 1987; HUTTON, 1987), sedangkan kelompok mikro non esensial (toksik) adalah Cd, Pb, dan Hg. Pengelompokan elemen esensial tersebut didasarkan pada suatu kriteria di mana bila terjadi kekurangan salah satu unsur esensial dalam pakan akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi fisiologis

pada ternak yang bersangkutan. Gejala yang timbul pada ternak akibat kekurangan unsur tertentu tersebut dapat diobati dengan pemberian unsur yang bersangkutan pada tingkat yang dibutuhkan (UNDERWOOD, 1977).

Elemen lainnya yang ditemukan di alam sangat sedikit dan bervariasi jumlahnya dalam jaringan makhluk hidup, juga belum diketahui kegunaannya dan dalam proses biologi disebut unsur non-esensial. Unsur tersebut hadir dalam tubuh organisme hidup karena individu yang bersangkutan berkontak atau berhubungan dengan lingkungan sekitarnya. Kelompok elemen non-esensial ini menjadi perhatian para ilmuwan untuk diteliti, karena elemen tersebut menyebabkan toksisitas pada makhluk hidup (dalam jumlah relatif sedikit dapat menyebabkan keracunan) dan menyebabkan terjadinya interaksi dengan elemen esensial baik makro maupun mikro (CHOWDHURY dan CHANDRA, 1987). Kata interaksi berarti suatu proses yang dalam hal ini logam toksik dalam bentuk ikatan tertentu mempengaruhi logam lainnya baik dalam konsentrasi maupun fisiologi dari logam esensial tersebut. Akibat dari pengaruh tersebut dapat bersifat sementara (reversibel) ataupun permanen (ireversibel), yaitu berupa gangguan fungsi kerja sel, jaringan atau organ. Sementara itu, logam toksik itu sendiri akan mempengaruhi sistem metabolisme dan menyebabkan toksikosis. Logam toksik atau disebut juga logam berat beracun, adalah logam yang dalam jumlah tertentu dapat menyebabkan keracunan pada organisme yang mengkonsumsinya. Di antara logam toksik, logam berat seperti kadmium (Cd), timbal (Pb) dan merkuri (Hg), adalah logam yang berbahaya karena dalam jumlah relatif kecil dapat mengakibatkan kematian pada makhluk yang keracunan. Di dalam lingkungan ketiga jenis logam berat tersebut akhir-akhir ini jumlahnya semakin meningkat seiring dengan peningkatan aktivitas industri di negara yang sedang berkembang. Karena sifat logam yang akumulatif maka logam berbahaya tersebut tertimbun di alam lingkungan dalam jumlah yang besar sehingga akan mengakibatkan terpaparnya hewan dan manusia oleh logam dalam lingkungan yang tercemar.

Penelitian mengenai toksisitas logam berbahaya ini dan interaksinya dengan logam lain telah banyak mengalami kemajuan, sehingga akan meningkatkan pengetahuan ilmuwan dalam bidang ini, yaitu mengenai mekanisme toksisitas dari suatu logam dalam sistem biokimiawi hewan dan manusia. Tulisan ini bertujuan untuk mengulas hasil penelitian para ilmuwan dalam bidang toksikologi logam dari beberapa publikasi ilmiah yang telah diterbitkan.

LOGAM ESENSIAL, NON-ESENSIAL DAN INTERAKSINYA

Logam atau mineral dalam sistem berkala dikelompokkan dalam dua kelompok yaitu logam berat dan logam ringan. Menurut seorang ahli kimia, logam berat ialah logam yang mempunyai bobot 5g atau lebih untuk setiap cm^3 , sedangkan logam yang bobotnya kurang dari 5 g termasuk logam ringan (STOKER dan SIEGER, 1979). Dalam sistem biologis makhluk hidup logam dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu logam esensial dan logam non-esensial (Tabel 1).

Tabel 1. Logam/mineral esensial dan non-esensial dalam sistem biologi makhluk hidup

Kelompok	Sub-kelompok	Jenis logam
Esensial	Logam ringan (makro)	Ca, Na, K, Mg, P, Cl
	Logam berat (mikro)	Cu, Zn, Fe, Mn, Mo, Ni, Se
Non-esensial	Logam berat	Pb, Cd, Hg

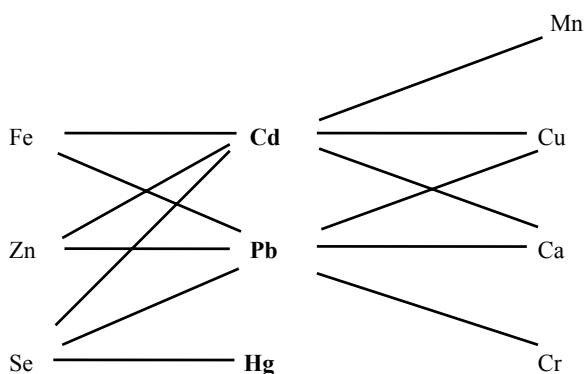
Sumber : UNDERWOOD, 1977

Pada Tabel 1 terlihat bahwa logam non-esensial hanyalah logam berat saja, sedangkan logam esensial terdiri atas kelompok logam ringan dan logam berat. Walaupun logam esensial mikro dibutuhkan dalam tubuh makhluk hidup, pemberian dalam jumlah yang relatif besar juga dapat menyebabkan keracunan. Logam tersebut yaitu Fe, Se, Cu dan beberapa lainnya. Keracunan logam esensial juga dapat terjadi pada makhluk hidup, begitu juga interaksinya dengan logam esensial lainnya.

Interaksi antara Cu, Mo, dan S terjadi dalam rumen domba, di mana interaksi ketiga logam tersebut tidak melibatkan protein (BOTSWICK, 1982). Sulfat yang dibentuk oleh mikroba rumen berasal dari sulfat atau sulfur organik dalam pakan. Sulfat kemudian bereaksi dengan molibdat membentuk thiomolibdat yang kemudian mengikat Cu membentuk Cu-thiomolibdat (CuMoS_4) yang tidak larut dalam air, sehingga tidak dapat diabsorpsi oleh usus. Terjadinya reaksi kimia tersebut menyebabkan kurangnya jumlah Cu yang masuk ke dalam tubuh hewan sehingga dapat menyebabkan hewan menderita defisiensi Cu (BURNS, 1981).

Interaksi antara logam toksik yang non-esensial dengan logam esensial telah banyak dilaporkan. Akibat dari pengaruh interaksi tersebut menyebabkan terjadinya hambatan absorpsi atau penurunan fungsi dari logam esensial yang kebanyakan dapat mengakibatkan gangguan metabolisme logam esensial tersebut. Skema interaksi antara logam toksik dan logam esensial dapat dilihat pada Gambar 1. Logam toksik dapat menghambat absorpsi logam esensial dalam saluran pencernaan dan juga dapat mengambil alih ikatan logam esensial dalam enzim atau protein

dalam sistem enzim. Sebagai akibatnya, hewan akan menderita penyakit defisiensi mineral esensial.



Gambar 1. Interaksi antara logam toksik dan logam esensial, logam toksik dicetak dengan huruf tebal

INTERAKSI KADMIUM DENGAN LOGAM LAIN

Terjadinya toksisitas Cd pada hewan selalu dihubungkan dengan kandungan elemen esensial dalam pakannya. Pada hewan laboratorium, derajat toksisitas sangat bergantung pada kandungan unsur Zn, Ca, Fe, Se, Cu, dan Mn dalam pakannya. Suatu hipotesis mengatakan bahwa unsur elemen yang mempunyai sifat fisik dan kimia yang hampir sama, kemungkinan besar saling berkompetisi dalam proses transportasi, absorpsi dan deposisinya dalam sel dan dapat saling mengganti kedudukannya dalam sistem enzim dan reseptor protein (HILL dan MATRONE, 1970).

Kadmium dengan seng

Kadmium (Cd) dan seng (Zn) mempunyai sifat fisik dan kimia yang sangat mirip, dan kedua logam ini terletak dalam kelompok II dalam sistem berkala. Kedua logam ini biasanya selalu ditemukan bersamaan dalam daerah pertambangan dan dalam jaringan hewan serta saling berkompetisi dalam menduduki ikatannya dalam jaringan. Hal tersebutlah yang menjadi dasar sifat kedua logam ini saling berkompetisi. Sudah diketahui bahwa kadmium adalah logam yang toksik sedangkan seng adalah logam esensial, sehingga hubungan kedua logam ini menarik untuk dipelajari, pemberian Zn yang cukup dapat mencegah kemungkinan terjadinya keracunan Cd. PARIZEK (1957), pertama kali melaporkan bahwa seng dalam dosis yang tinggi dapat mencegah terjadinya gejala nekrosis testis pada tikus bila diberikan bersamaan. WEB (1972b), melaporkan bahwa Zn yang diberikan lebih awal sebelum diberikan Cd dapat mencegah terjadinya pengaruh toksik pada testis karena

pemberian Cd. Beberapa hasil penelitian mengenai interaksi kedua logam ini telah dilaporkan, yaitu mengenai mortalitas (SHIPPEE *et al.*, 1983), hambatan pertumbuhan (AHOKAS *et al.*, 1980; DARMONO *et al.*, 1996), imunotoksitas (MALAVE dan DERUFFINO, 1979), teratogenesis (WARNER *et al.*, 1984), dan hipertensi (PERRY *et al.*, 1977). Kadmium pada dosis rendah dapat mengakibatkan pengaruh imunotoksik, yaitu hambatan terhadap pembentukan sel kebal T-lymposit, dan hal tersebut dapat dicegah dengan pemberian Zn dosis tinggi (KOLLER, 1980).

Mekanisme interaksi antara Cd dan Zn secara biokimiawi sampai sekarang masih belum jelas, tetapi rasio kandungan Cd dan Zn dalam jaringan sudah banyak dilaporkan. Di samping itu, penelitian mengenai perbedaan ikatan dalam metalothionein, sifat/karakteristik ikatan metalothionein, kompetisi absorpsi, kinetika dan distribusinya dalam jaringan juga telah banyak diteliti. Hambatan pertumbuhan dan kerusakan ginjal pada tikus yang keracunan Cd terlihat lebih nyata pada tikus yang defisiensi Zn daripada tikus yang diberi suplemen Zn atau pada tikus normal. Hal ini menunjukkan bahwa Zn dapat mencegah pengaruh buruk yang disebabkan oleh Cd (TANAKA *et al.*, 1995). Pada ayam broiler, Zn juga dapat mencegah hambatan pertumbuhan oleh toksisitas Cd (Tabel 2). Pada pemberian diet mengandung Cd dosis rendah, bentuk Cd dan Zn yang terikat dalam sintesis metalothionein perbandingannya adalah 1:1 (molar rasio), tetapi pada pemberian diet Cd yang lebih besar, maka sintesis metalothionein yang mengikat kadmium lebih besar pula daripada yang mengikat Zn (ELINDER dan PISCATOR, 1978).

Tabel 2. Pertambahan bobot badan ayam broiler rata-rata yang di beri perlakuan penambahan Cd dan Cd+Zn dalam pakan selama 28 hari (g)

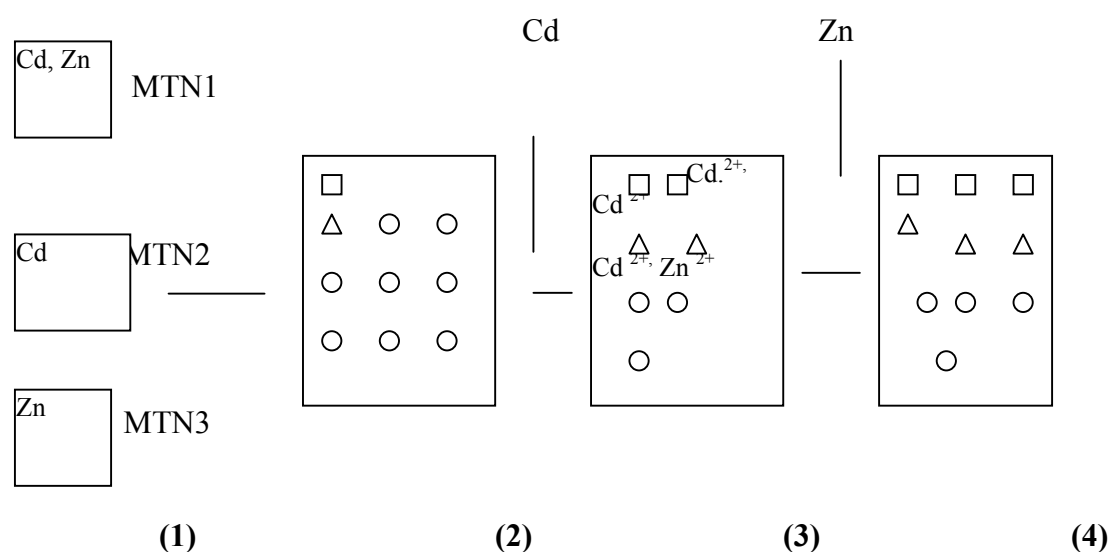
Hari	Perlakuan pemberian Cd dan Zn dalam pakan (mg/kg)				
	0	50 Cd	100 Cd	50 Cd + 50 Zn	100 Cd + 50 Zn
0	202	202	202	202	202
7	365	290	245	330	310
14	731	568	408	590	426
21	1.095	760	525	825	625
28	1.470	1.115	695	1.250	815

Sumber : DARMONO, 1996

Berdasarkan hal tersebut di atas, dapat dikatakan bahwa Zn dapat mencegah terjadinya toksisitas Cd, sehingga diduga bahwa pada keracunan Cd konsentrasi Zn akan lebih rendah daripada normal. Peristiwa nekrosis testis pada tikus yang keracunan Cd, biasanya Zn dalam testis sangat tinggi, mungkin Zn dalam tubuh banyak tersalurkan ke testis sedangkan di dalam

jaringan lain kandungan Zn kurang dari normal. Kejadian tersebut dapat dicegah dengan pemberian Zn yang lebih besar (WEB, 1972a). Mungkin ada tiga bentuk metalothionein yang mengikatnya, yaitu metalothionein yang mengikat Cd dan Zn bersama-sama, metalothionein yang hanya mengikat Cd saja dan metalothionein yang mengikat Zn (ELINDER dan PISCATOR, 1978). Dengan adanya rangsangan pembentukan metalothionein yang mengikat Cd saja tersebut, maka pelepasan Zn dari ikatannya akan meningkat, sehingga meningkatkan konsentrasi Zn bebas dalam jaringan. Tetapi, dengan penambahan Zn, akan dapat meningkatkan jumlah metalothionein bentuk pertama yaitu MTN yang mengikat Cd dan Zn bersama-sama, hal tersebut dapat menurunkan pengaruh toksisitas Cd (Gambar 2). Konsep tersebut menunjukkan bahwa metalothionein yang mengikat Cd tidak bersifat toksik dalam ginjal, hal tersebut didukung oleh penelitian FREELAND dan COUSINS (1973) yang melaporkan bahwa proses hidroksilasi vitamin D dalam ginjal dihambat oleh Cd tetapi tidak dihambat oleh Cd-thionein.

Pada hewan percobaan tikus, Cd dapat menyebabkan peningkatan kadar Zn dalam hati dan ginjal, tetapi kandungan Zn dalam organ lain menurun (PETERING *et al.*, 1971; ROBERT *et al.*, 1973). Peneliti lain juga melaporkan bahwa pemberian Zn berpengaruh terhadap kinetika Cd dan menyebabkan perpindahan Cd dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh lainnya (MARCUS, 1982). Pada penelitian secara *in vitro*, Cd juga menghambat aktivitas beberapa enzim yang mengandung Zn (VALLEE dan ULMER, 1972). Oleh karenanya ada dugaan bahwa ada kompetisi antara Cd dan Zn dalam menduduki ikatan kofaktor dari enzim yang mengandung Zn. Terjadinya gejala proteinuria pada kasus keracunan Cd secara khronis menunjukkan adanya hambatan aktivitas enzim yang mengikat Zn. Enzim tersebut ialah alkaline-fosfatase dan leucine-aminopeptidase, dalam hal ini enzim tersebut berlokasi dalam sel tubulus bagian proksimal dari ginjal, yang berperan dalam proses reabsorpsi protein (WACHSMUTH dan TORHORST, 1974). Oleh karenanya ada kemungkinan bahwa pemberian Zn dosis tinggi akan mencegah terjadinya ikatan Cd dengan enzim tersebut dan dapat mencegah terjadinya toksisitas Cd.



Keterangan :

- 1). Bentuk ikatan logam dalam metalothionein
- 2). Metalothionein dalam jaringan normal
- 3). Metalothionein dalam jaringan setelah pemberian Cd (ada ion bebas)
- 4). Metalothionein dalam jaringan setelah ditambahkan Zn

Gambar 2. Teori model ikatan Cd dan Zn dalam metalothionein dan pengaruh interaksinya (MTN = metalothionein)

Kadmium dengan kalsium

Interaksi Cd dengan Ca menjadi perhatian utama bila dihubungkan dengan adanya kasus *itai-itai disease* pada pasien penderita toksisitas Cd khronis (FRIBERG *et al.*, 1974; HAGINO, 1957). Pencemaran Cd dalam lingkungan telah terjadi pada populasi penduduk dalam kawasan yang luas di Jepang, tetapi gejala dalam bentuk osteomalacea yang tercuri dengan gejala *itai-itai disease* terjadi hanya pada wanita menopause yang telah melahirkan lebih dari empat kali (KOBAYASHI, 1978). Gangguan yang terjadi dari penyakit ini adalah penurunan proses kalsifikasi pada tulang, rasa sakit pada punggung, pinggang dan kaki karena kelemahan tulang yang berlanjut dengan tulang mudah patah.

Peningkatan kebutuhan kalsium dan vitamin D pada waktu kehamilan dan menyusui mengakibatkan parahnya kekurangan Ca dalam tulang. Pada kondisi kekurangan Ca, absorpsi Cd akan meningkat sebagai kompensasi dari absorpsi pengganti Ca, sebagai akibatnya Cd tertimbun dalam ginjal dan menyebabkan kerusakan ginjal (EMMERSON, 1970). Gejala tersebut terlihat jelas pada hewan percobaan laboratorium, interaksi Cd dengan Ca dan peranan Cd pada pengaturan metabolisme Ca, vitamin D dan hormon paratyroid dalam proses mineralisasi tulang.

Beberapa peneliti melaporkan bahwa Cd dapat menghambat absorpsi Ca dari saluran pencernaan (RICHARDSON dan FOX, 1974; GRUDEN, 1977; TSURUKI *et al.*, 1978; YUHAS *et al.*, 1978; CHERTOX *et al.*, 1981). Kadmium dapat menyebabkan kerusakan fisik dari sel epitel usus dan juga merusak fungsi reseptor vitamin D sehingga menyebabkan penurunan daya serap Ca. RICHARDSON dan FOX (1974) memperlihatkan kerusakan pada vili intestinal unggas yang dipapari Cd secara khronis. TSURUKI *et al.* (1978) melaporkan bahwa absorpsi vitamin D yang berfungsi sebagai stimulus transportasi Ca dihambat oleh Cd. Sebaliknya, yang dalam hal ini bila terjadi defisiensi Ca dalam diet dapat meningkatkan absorpsi dan deposisi Cd dalam jaringan (NATH *et al.*, 1984).

Lokasi interaksi Cd dan Ca lainnya adalah di dalam tulang. Kadmium dideposisi di dalam jaringan osteosit yang berhubungan dengan proses kalsifikasi, dekalsifikasi dan pembentukan tulang (ITOKAWA *et al.*, 1973; FURUTA, 1978). Pada hewan yang diberi pakan mengandung Cd akan meningkatkan enzim serum alkalin fosfatase, dan hal tersebut tidak bergantung pada diet kalsium yang diberikan (JONES dan FOWLER, 1980). Kekuatan dan kepadatan tulang akan menurun sehingga tulang menjadi lemah dan rapuh (HAMMOND dan MARTIN, 1985). Kadmium juga mengganggu metabolisme Ca melalui hambatan pembentukan struktur vitamin D dan hormon paratyroid. Suatu

penelitian menunjukkan bahwa hidroksilasi vitamin D dalam proses fisiologik dan biokimawi dihambat oleh Cd (EMMERSON, 1970).

Kadmium dengan besi

Pada suatu pemeriksaan pekerja pabrik yang menghasilkan Cd sebagai hasil samping ditemukan kasus gangguan kesehatan dan anemia, hal tersebut menunjukkan adanya pengaruh negatif toksisitas Cd terhadap metabolisme Fe (FRIBURG *et al.*, 1974; FRIBURG, 1950). Penelitian laboratorium menunjukkan bahwa pemberian Cd dosis tinggi dalam diet dapat menurunkan absorpsi Fe, sehingga memperlihatkan gejala anemia pada beberapa spesies hewan (BUNN dan MATRONE, 1966; BANIS *et al.*, 1969; FREELAND dan COUSINS, 1973). WILSON *et al.* (1941) melaporkan pertama kali bahwa pemberian Cd tinggi (tingkat toksik) dapat menyebabkan gejala anemia pada tikus, sedangkan FOX *et al.* (1971), melaporkan bahwa anemia disebabkan oleh penurunan persediaan Fe karena toksisitas Cd. Kemudian, peneliti lain menyatakan bahwa Cd dapat menurunkan absorpsi Fe dalam saluran gastro-intestinal, yang mungkin menyebabkan anemia (JACOBS, 1974). Pada hewan penderita defisiensi Fe yang ditunjukkan dengan rendahnya kadar feritin dalam serum (<20 ng/ml), maka absorpsi Cd sekitar 8,9% (Cd yang dilabel). Bila kadar feritin lebih tinggi, ternyata absorpsi Cd hanya 2,3% (FLANAGAN *et al.*, 1978). Pemberian Fe tambahan akan menurunkan konsentrasi Cd dalam jaringan. Di samping itu, interaksi kedua logam ini dapat terjadi pada proses metabolisme pada tingkat pengikatannya dengan protein, yang dalam hal ini Cd mempunyai kemampuan menggeser ikatan Fe dalam protein pengikat Fe, yaitu feritin (KOCHEN dan GREENER, 1975).

Kadmium dengan selenium

Selenium (Se) adalah kofaktor dari enzim glutathion peroksidase dan bersama dengan vitamin E bertindak sebagai antioksidan dalam sistem biologi (OH *et al.*, 1974). Selenium sendiri adalah merupakan logam yang toksik pada kadar tertentu. Pertama kali dilaporkan Se berinteraksi dengan Cd dipublikasikan oleh TOBIAS *et al.* (1946). Selenium juga dilaporkan dapat mencegah terjadinya toksisitas Cd yang mengakibatkan kematian, teratogenik, nefrotoksik, dan hepatotoksik (PARIZEK *et al.*, 1971; PARIZEK *et al.*, 1974; HOLLMERBERG dan FERM, 1969; FLORA *et al.*, 1982). Selenium juga dapat menghambat absorpsi Cd dan distribusinya ke dalam jaringan. Pada percobaan pemberian pakan mengandung 5 mg/kg Se pada diet

yang mengandung 100 mg/kg Cd, dapat menurunkan kandungan Cd dalam hati dan ginjal, tetapi kandungan Cd dalam testis naik (WHANGER, 1979).

Selenium dapat mengubah bentuk ikatan protein dengan Cd, yang sebelumnya Cd-thionein adalah protein dengan bobot molekul rendah diubah menjadi protein dengan bobot molekul (CHEN *et al.*, 1974). Dari hal tersebut diduga bahwa Se lebih tinggi yang di dalamnya juga mengikat Se (dapat melindungi toksisitas Cd yang merusak jaringan. Di antara bentuk molekul Se, bentuk selenit adalah bentuk yang paling efektif dalam mencegah toksisitas Cd tersebut (WHANGER, 1985).

Pengobatan toksisitas Cd dengan pemberian Se terlihat lebih efektif pada hewan, tetapi kurang praktis bila diberikan pada orang, karena Se sendiri dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan toksikosis. Di samping itu, proses metabolisme dari interaksi kedua logam ini masih belum jelas.

Kadmium dengan tembaga

Beberapa peneliti melaporkan bahwa interaksi antara Cd dan Cu adalah sangat penting, tetapi derajat interaksi tersebut ternyata bervariasi di antara spesies hewan. Pada domba, pemberian Cd dosis 5-15 mg/kg dapat menurunkan kandungan Cu dalam hati dan limpa, dan dapat menurunkan berat badan karena terganggunya sistem metabolisme unsur nutrisi. Pada domba yang baru disapih diberi diet mengandung Cd, terlihat bahwa kandungan Cu dalam hati, plasma dan kadar seruloplasmin sangat menurun (DOYLE dan PFANDER, 1975; MILLS dan DALGARNO, 1972). Pemberian Cd dosis 3 mg/kg dalam pakan domba yang sedang bunting dapat menurunkan bobot anak domba yang baru lahir dan pertumbuhannya juga terhambat (MILLS dan DALGARNO, 1972). Penurunan pertumbuhan pada anak domba yang baru lahir tersebut mungkin disebabkan oleh transfer Cu melalui plasenta dihambat oleh Cd. Tikus muda yang menderita defisiensi Cu biasanya lebih peka terhadap toksisitas Cd daripada tikus dewasa. Hanya dengan pemberian dosis 1,5 mg Cd/kg akan dapat menurunkan kadar seruloplasmin dalam plasma dan menurunkan Cu dalam ginjal, walaupun tikus tersebut diberi diet normal Cu (2,6 mg Cu/kg). Bila pemberian Cd ditingkatkan menjadi 6 mg Cd/kg pengaruhnya akan menjadi lebih parah, tetapi apabila diberikan juga 7,8 mg Cu/kg dalam dietnya kondisinya akan normal kembali (BREMER dan CAMPBELL, 1978).

Hasil penelitian tersebut di atas tidak menggambarkan secara jelas mengenai mekanisme dari interaksi antara Cd dan Cu secara biokimiawi. Peneliti lain mengemukakan bahwa interaksi antara Cd dan Cu terjadi di dalam usus pada mekanisme absorpsinya,

yang dalam hal ini Cu dapat menghambat absorpsi Cd (CAMPEN, 1966; DAVIES dan CAMPBELL, 1977). Menurut mereka, distribusi Cu yang diabsorpsi tidak dipengaruhi oleh Cd. Walaupun Cu ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam usus, mungkin Cu berikatan sebagai metalothionein.

INTERAKSI TIMBAL DENGAN LOGAM LAIN

Seperti halnya Cd, toksisitas Pb berpengaruh terhadap kandungan logam esensial seperti besi (Fe), kalsium (Ca), seng (Zn), selenium (Se), tembaga (Cu), dan khrom (Cr). Pada umumnya, defisiensi mineral esensial tersebut akan dapat meningkatkan absorpsi Pb sehingga dapat menyebabkan keracunan. Sebaliknya bila kelebihan mineral esensial, akan dapat mencegah toksisitas Pb.

Timbal dengan besi

Seperti telah diketahui Fe sangat berperan dalam membentuk haemoglobin (Hb), dan hubungannya dengan toksisitas Pb adalah dalam hal hambatannya pada sistem pembentuk darah tersebut. Berdasarkan mekanisme tersebut, banyak penelitian yang dilakukan mengenai interaksi dari kedua logam tersebut. Beberapa laporan mengatakan bahwa diet yang kurang Fe akan meningkatkan absorpsi Pb dalam usus, tetapi ekskresi Pb tidak berpengaruh, sehingga kandungan Pb dalam jaringan meningkat (SIX dan GOYER, 1972; BARTON *et al.*, 1978b; FLANAGAN *et al.*, 1979). Gejala defisiensi Fe yang ringan dapat meningkatkan absorpsi dan retensi Pb dalam jaringan. Pada hewan penderita yang kandungan Pb-nya tinggi dalam jaringan, gambaran PCV (hematokrit), hanya turun sedikit, tetapi kandungan Fe dalam hati menurun drastis. Dalam kondisi tersebut diduga Pb mengganggu proses metabolisme dan deposit dari Fe. Timbal (Pb) dan besi (Cd) juga bersifat antagonis pada sistem haemopoietik (sistem pembentuk darah). Derajat terjadinya anemia karena defisiensi Fe dan toksisitas Pb secara bersamaan lebih besar daripada anemia dari masing-masing penyebab tersebut. Diduga bahwa Fe dan Pb keduanya dapat berperan sendiri dan bersamaan dalam proses pembentukan haemoglobin tersebut. Defisiensi Fe dapat meningkatkan toksisitas Pb dalam proses haemosintesis, sehingga pemberian suplemen Fe dapat mencegah gangguan toksisitas Pb tersebut (SIX dan GOYER, 1972). Pada tingkat sub-seluler, Pb mengganggu penggunaan Fe untuk sintesis Hb dalam mitokondria, tetapi tidak mengganggu pengambilan Fe dari sitoplasma, sehingga menyebabkan akumulasi Fe dalam mitokondria dan sebagai akibatnya merusak sel tersebut (FLANAGAN *et al.*, 1979). Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa toksisitas Pb dapat

menyebabkan defisiensi Fe, dan hal tersebut dapat diatasi dengan pemberian Fe dalam pakannya.

Timbal dan kalsium

Interaksi antara Pb dan Ca telah banyak dilaporkan sejak awal abad 20-an. Penelitian dilakukan pada tahun 1940-an melaporkan bahwa toksisitas Pb banyak terjadi pada hewan yang diberi pakan mengandung Ca yang rendah. Pada saat itu sangat dipercaya bahwa Ca dapat mencegah toksisitas Pb pada orang, walaupun belum dibuktikan secara ilmiah. Karena kepercayaan tersebut, maka di Inggris dan kemudian di Amerika para pekerja pabrik penghasil Pb diberi suplemen susu secara gratis, karena susu sangat kaya akan kandungan Ca (MAHAFFEY dan RADER, 1980; MAHAFFEY *et al.*, 1973). Penelitian kemudian dilakukan terhadap interaksi antara Pb dan Ca, tetapi penelitian tersebut tidak menunjukkan hasil yang memuaskan antara suplemen Ca terhadap absorpsi dan deposit Pb (MAHAFFEY dan RADER, 1980). Pada tikus absorpsi Pb dalam saluran pencernaan meningkat bila pakan yang diberikan kurang mengandung Ca. Hal tersebut dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan MAHAFFEY *et al.* (1973) yang menyatakan bahwa dengan memberi air minum yang mengandung 12 mg Pb/L, dan hanya mengandung 0,1% Ca. Hal yang sama terjadi pada pemberian 200 mg Pb/L dan 0,7% Ca). Ekskresi Pb juga berkurang pada hewan yang mengalami defisiensi Ca (BARTON *et al.*, 1978a). Anak tikus yang baru disapih dan menderita defisiensi Ca, menyebabkan hewan tersebut bersifat pika, yaitu memakan apa saja termasuk pakan yang mengandung Pb, sehingga kandungan Pb dalam tubuh menjadi tinggi (SNOWDON dan SANDERSON, 1974). Terjadinya kasus kalsifikasi yang abnormal pada tulang yang disebabkan oleh toksisitas Pb, adalah merupakan ciri khas dari gangguan metabolisme Ca.

Timbal dengan seng

Interaksi antara Pb dan Zn telah banyak diteliti pada berbagai spesies hewan. Mekanisme interaksi kedua logam ini melibatkan absorpsi Pb yang mempengaruhi sistem pembentukan Hb dan gangguan sistem syaraf pusat. Pada tikus, absorpsi Pb sangat meningkat bila pakannya kekurangan Zn, pada pemberian Zn yang tinggi dapat mengurangi absorpsi Pb tersebut (CERKLEWSKI dan FORBES, 1976a). Peneliti lain melaporkan bahwa ditemukan kandungan Pb yang lebih rendah dalam jaringan tikus yang diberi pakan mengandung 500 mg Zn/kg daripada tikus yang diberi pakan mengandung 5 mg Zn/kg (PETERING, 1978). Tetapi pada babi yang diberi pakan mengandung Ca rendah dapat meningkatkan kandungan Pb dalam

jaringan dan berakibat toksik bila diberi Zn tambahan (HSU *et al.*, 1975). Interaksi antara Pb dan Zn juga dilaporkan pada proses biokimiawi dalam pembentukan Hb. Aktivitas enzim asam delta-aminilevulinik dehidratase yang mengikat Zn sebagai elemen esensial (di mana enzim ini berperan dalam sintesis Hb) terbukti dihambat sama sekali oleh Pb pada konsentrasi 4 uM/L. Sementara itu, Zn pada konsentrasi 76 uM/L dapat mengaktifkan kembali enzim tersebut baik pada penelitian *in vitro* maupun *in vivo* (ABDULLAH *et al.*, 1979).

Timbal dengan selenium

Pada percobaan di laboratorium dilaporkan bahwa Se dapat mencegah terjadinya toksisitas Pb, walaupun dosis pemberian Se yang diperlukan untuk proteksi tersebut pada tingkat toksik. Pada tikus yang keracunan Pb, pemberian Se dapat mengobati keracunan tersebut (RASTOGI *et al.*, 1976; CERKLEWSKI dan FORBES, 1976b). Tetapi kandungan kedua logam tersebut dalam jaringan masing-masing jumlahnya lebih tinggi pada hewan yang diberi pakan mengandung Pb atau Se saja.

Timbal dengan tembaga

Peranaan Cu terhadap toksisitas Pb belum begitu jelas, tetapi beberapa peneliti menyatakan bahwa ada interaksi yang penting antara kedua logam tersebut (PETERING, 1980). Telah dibuktikan bahwa pemberian Pb dapat mengganggu metabolisme Fe dan mengakibatkan anemia pada tikus yang diberi pakan kurang mengandung Cu. Dua logam yaitu Fe dan Cu sangat diperlukan untuk mencegah toksisitas Pb pada sistem pembentukan Hb (KLAUDER dan PETERING, 1977). Peneliti lain mengatakan bahwa 0,5% dapat menyebabkan terganggunya fungsi otot jantung (kardiomyopathy) pada tikus yang diberi 0,5 mg Cu/kg, gangguan tersebut tidak ditemukan bila pemberian Cu ditingkatkan menjadi 8,5 mg Cu/kg (PETERING, 1980).

INTERAKSI ANTARA MERKURI DENGAN LOGAM LAIN

Elemen yang paling dekat keberadaannya dengan merkuri secara alamiah ialah selenium, sehingga Se diduga dapat digunakan untuk mencegah terjadinya keracunan Hg. Antioksidan lain seperti vitamin E dan vitamin C juga efektif untuk pengobatan keracunan Hg pada hewan, tetapi Se lebih efektif untuk pengobatan keracunan Hg daripada antioksidan tersebut (WHANGER, 1985). Dengan percobaan pada hewan laboratorium skala kecil kadmium dilaporkan dapat mengganggu metabolisme Hg dan mengurangi kerusakan ginjal, hal tersebut diduga Cd dapat

mengambil ikatan Hg dalam protein sebagai metalothionein (MAGOS *et al.*, 1974). Namun demikian data mengenai interaksi antara Hg dengan logam lain belum banyak dilaporkan.

Merkuri dengan selenium

Penggunaan Se untuk mencegah toksisitas Hg dilaporkan mekanismenya serupa dengan interaksi antara Se dengan Cd (PARIZEK *et al.*, 1971; PARIZEK *et al.*, 1974). Di antara beberapa bentuk ikatan Se, bentuk selenit paling efektif untuk mencegah toksisitas Hg. Pemberian selenit dapat menurunkan mortalitas, hambatan pertumbuhan dan kerusakan tubulus ginjal yang disebabkan oleh toksisitas Hg pada tikus, tetapi kadar Hg dalam plasma meningkat dan ekskresi Hg menurun pada pemberian Se (JOHNSON dan POND, 1974; POTTER dan MATRONE, 1974; WELSH dan SOARES, 1976; SKERFVING, 1978). Walaupun pemberian Se dapat meningkatkan kadar Hg dalam otak, secara biologik dan biokimiawi terlihat selenium mencegah toksisitas methyl merkuri dalam jaringan syaraf (CHANG, 1983). Secara biokimiawi terlihat bahwa interaksi kedua logam terjadi pada kedudukan ikatannya dalam enzim. Pada tikus Hg dapat menurunkan aktivitas glutathion-peroksidase dalam ginjal, hal tersebut dapat diobati dengan pemberian selenit (CHUNG *et al.*, 1982). Pengobatan toksisitas Hg dengan pemberian Se tersebut tidak semua berhasil baik, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian Se malahan memperparah toksisitas Hg. Pemberian selenium pada kasus toksisitas Hg mengakibatkan hambatan pertumbuhan pada ayam lebih nyata daripada diberi Hg saja (SELL dan HORANI, 1976). Sementara itu, pada tikus, pemberian Se dan Hg secara bersamaan dapat meningkatkan toksisitas Hg pada embrio (NOBUNAGA *et al.*, 1979).

KESIMPULAN

Keracunan logam berat yang dihubungkan dengan penurunan kualitas lingkungan dan kontaminasi pakan sangat merugikan baik pada ternak maupun pada manusia. Pengaruh keracunan logam tersebut tidak hanya menyebabkan sakit pada penderita, tetapi juga mengganggu metabolisme unsur nutrisi dalam tubuh yang diakibatkan oleh interaksinya dengan unsur esensial. Sehingga pemberian unsur mineral esensial dalam batas tertentu dapat mencegah hal negatif tersebut, walaupun dalam beberapa hal pencegahan tersebut tidak efektif.

DAFTAR PUSTAKA

ABDULLAH, M., S. SVENSON, and B. HAEGER-ARONSEN. 1979. Antagonistic effects of zinc and aluminium on

lead inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Arch. Environ. Health* 34:464-469.

AHOKAS, R.A., P.V. DILTS, and E.B. LAHAYE. 1980. Cadmium induced foetal growth retardation: protective effect of excess dietary zinc. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:216-221.

BANIS, R.J., W.G. POND, E.F. WALKER, and J.R. O'CONNOR. 1969. Dietary cadmium, iron and zinc interactions in the growing rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130:802-806.

BARTON, C.J., M.E. CONRAD, L. HARRISON, and S. NUBY. 1978. Effects of calcium on the absorption and retention of lead. *J. Lab. Clin. Med.* 91:366-376.

BARTON, J.C., M.E. CONRAD, S. NUBY, and L. HARRISON. 1978. Effects of iron on the absorption and retention of lead. *J. Lab. Clin. Med.* 92:536-547.

BOTSWICK, J.L. 1982. Copper toxicosis in sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180(4):386-387.

BREMER, I. and J.K. CAMPBELL. 1978. Effect of copper and zinc status on susceptibility to cadmium intoxication. *Environ. Health Perspec.* 25:125-128.

BUNN, C.R. and G. MATRONE. 1966. In vivo interactions of cadmium, copper, zinc and iron in the mouse and rat. *J. Nutr.* 90:395-399.

BURNS, M.J. 1981. Role of copper in physiological processes. *Auburn Vet. J.* 38(1):12-15.

CAMPEN, D.R. 1966. Effects of zinc, cadmium, silver and mercury on the absorption and distribution of copper-⁶⁴ in rats. *J. Nutr.* 88:125-130.

CERKLEWSKI, F.L. and R.M. FORBES. 1976a. Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. *J. Nutr.* 106:689-696.

CERKLEWSKI, F.L. and R.M. FORBES. 1976b. Influence of dietary selenium on lead toxicity in the rat. *J. Nutr.* 106: 778-783.

CHANG, L.W. 1983. Protective effects of selenium against methylmercury neurotoxicity: A morphological and biochemical study. *Exp. Pathol.* 23:143-156.

CHEN, R.W., P.A. WAGNER, W.G. HOEKSTRA, and H.E. GANTHER. 1974. Affinity labeling studies with cadmium-¹⁰⁹ in cadmium induced testicular injury in rats. *J. Reprod. Fertil.* 38:293-306.

CHERTOK, R.K., L.B. SASSER, M.F. CALLHAN, and G.E. JARBOE. 1981. Influence of cadmium on the intestinal uptake and absorption of calcium in the rat. *J. Nutr.* 111:631-638.

CHOWDHURY, B.A. and R.K. CHANDRA. 1987. Biological and health implications of toxic heavy metals and essential trace elements interactions. *Prog. Food Nutr. Sci.* 11:55-113.

CHUNG, A.S., M.D. MAINES, and W.A. REYNOLDS. 1982. Inhibition of the enzymes of glutathione metabolism

- by mercuric chloride in the rat kidney: Reversal by selenium. *Biochem. Pharmacol.* 31:3093-3100.
- DARMONO, S. RACHMAWATI, S. BAHRI, A. SAFUAN, dan Z. ARIFIN. 1996. Toksisitas cadmium terhadap pertumbuhan ayam broiler dan pengaruhnya terhadap pemberian seng. Prosiding Temu Ilmiah Nasional Bidang Veteriner, Bogor 12-13 Maret, 1996. BAHRI *et al.* (ed). Balai Penelitian Veteriner. Bogor. hal. 269-272.
- DAVIES, N.T. and J.K. CAMPBELL. 1977. The effect of cadmium on intestinal copper absorption and binding in the rat. *Life Sci.* 20:955-960.
- DOYLE, J.J. and W.H. PFANDER. 1975. Interactions of cadmium with copper, iron, zinc and manganese in ovine tissues. *J. Nutr.* 105:599-606.
- ELINDER, C.G. and M. PISCATOR. 1978. Cadmium and zinc relationship. *Environ. Health Perspect.* 25:129-132.
- EMMERSON, B.T. 1970. "Ouch-ouch" disease: The osteomalacia of cadmium nephropathy. *Ann. Intern. Invest.* 73:854-855.
- FLANAGAN, P.R., D.L. HAMILTON, J. HAIST, and L.S. VALBERG. 1979. Interrelationships between iron and lead absorption in iron-deficient mice. *Gastroenterology* 77:1074-1081.
- FLANAGAN, P.R., J.S. McLELLAN, J. HAIST, M.G. CHERIAN, M. J. CHAMBERLAIN, and L.S. VALBERG. 1978. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 74:841-846.
- FLORA, S.J., J.R. BEHARI, M. ASHQUIN, and S.K. TANDON. 1982. Time-dependent protective effect of selenium against cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 42:345-351.
- FOX, M.R.S., B.E. FRY, B.F. HARLAND, M.E. SCHERTEL, and C.E. WEEKS. 1971. Effect of ascorbic acid on cadmium toxicity in the young cortunix. *J. Nutr.* 101:1295-1306.
- FREELAND, J.H. and R.J. COUSINS. 1973. Effect of dietary cadmium on anemia, iron absorption and cadmium binding protein in the chick. *Nutr. Reprod. Int.* 8:337-347.
- FRIBERG, L., M. PISCATOR, G.F. NORDBERG, and T. KJELLSTORM. 1974. *Cadmium in the Environment*. 2nd Ed. CRC. Press Inc, Cleveland Ohio.
- FRIBURG, L. 1950. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med. Scand.* 138, Suppl. 240:1-124.
- FURUTA, H. 1978. Cadmium effects on bone and dental tissues of rats in acute and subacute poisoning. *Experientia* 34: 1317-1318.
- GRUDEN, N. 1977. Influence of cadmium on calcium transfer through the duodenal wall rats. *Arch. Toxicol.* 37:149-154.
- HAGINO, N.J. 1957. About investigation on itai-itai disease. *J. Toyama Med. Assoc. Suppl.* 21.
- HAMMOND, B.F. dan P.G. MARTIN. 1985. Calcium-cadmium effects on bone density and strength of the femur from multiparous rats. *Nutr. Res. Suppl.* 1:511-514.
- HILL, C. H. and G. MATRONE. 1970. Chemicals parameters in the study of invivo and invitro interactions on transition elements. *Fed. Proc.* 29:1474-1481.
- HOLLMERBERG, R.E. and V.H. FERM. 1969. Interrelationship of selenium, cadmium and arsenic in mammalian teratogenesis. *Arch. Environ. Health* 18:873-877.
- HSU, F.S., L. KROOK, W.G. POND, and J.R. DUNCHAN. 1975. Interactions of dietary calcium with toxic levels of lead and zinc in pigs. *J. Nutr.* 105:112-118.
- HUTTON, M. 1987. *Human Health Concerns of Lead, Mercury Cadmium, and Arsenic*. In : *Lead, Mercury, Cadmium, and Arsenic in the Environment*. HUTCHINSON and MEEMA (Ed), John Wiley & Sons 53-68.
- ITOKAWA, Y., T. ABE, and S. TANAKA. 1973. Bone changes in experimental chronic cadmium poisoning: Radiological and biological approaches. *Arch. Environ. Health* 26:241-244.
- JACOBS, R.M. 1974. *The Effect of a Two-Day Exposure to Dietary Cadmium on the Concentration of Elements in Duodenal Tissue of Japanese Quail*. In : *Trace Elements Metabolism in Animals*. 2. HOEKSTRA (Ed). Univ. Park. Press. Baltimore. 684.
- JOHNSON, S.L. and W.G. POND. 1974. Inorganic vs organic Hg toxicity in growing rats: Protection by dietary Se but not Zn. *Nutr. Rep. Int.* 9:135-147.
- JONES, H.S. and B.A. FOWLER. 1980. Biological interactions of cadmium with calcium. *Ann. NY. Acad. Sci.* 355:309-318.
- KOBAYASHI, J. 1978. *Pollution by Cadmium and Itai-itai Disease in Japan*. In : *Toxicology of Heavy Metals in the Environment*. Part I. OEHME (ed). New York. Marcel & Decker Inc.
- KOCHEN, J. and Y. GREENER. 1975. Interaction of ferritin with lead and cadmium. *Abst. Pediatr. Res.* 9:323.
- KOLLER, L.D. 1980. Immunotoxicology of heavy metals. *Int. J. Immunopharmacol.* 2:269-279.
- MAGOS, L., M. WEBB, and W.H. BUTLER. 1974. The effect of cadmium pretreatment on the nephrotoxic action and kidney uptake of mercury in male and female rats. *Brit. J. Exp. Pathol.* 55:589-594.
- MAHAFFEY, K.R., and J.I. RADER. 1980. Metabolic interactions: Lead, calcium and iron. *Ann. NY. Acad. Sci.* 355: 285-297.
- MAHAFFEY, K.R., R. GOYER, and J.K. HASEMAN. 1973. Dose response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. *J. Lab. Clin. Med.* 82:92-100.

- MALAVE, I. and D.T. DERUFFINO. 1979. Altered immune response during cadmium administration in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 74:46-56.
- MARCUS, A.H. 1982. Multicompartment kinetic models for cadmium. I: Effects of zinc on cadmium retention in male mice. *Environ. Res.* 27:46-51.
- MERTZ, W. 1981. The essential trace elements. *Science* 213:1332-1338.
- MILLS, C.F. and A.C. DALGARNO. 1972. Copper and zinc status of ewes and lambs receiving increased dietary concentration of cadmium. *Nature* 239:171-173.
- NATH, R., R. PRASAD, V.K. PALINAL, and R.K. CHAPRA. 1984. Molecular basis of cadmium toxicity. *Prog. Food Nutr. Sci.* 8:109-163.
- NOBUNAGA, T, H. SAITOH, and T. SUZUKI. 1979. Effects of sodium selenium on methylmercury embryotoxicity and teratogenicity in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47:79-88.
- OH, S.H., H.E. GANTHER, and W.G. HOEKSTRA. 1974. Selenium as a component of glutathion peroxidase isolated from ovine erythrocytes. *Biochemistry* 13:1825-1829.
- PACZYNA, J.M. 1987. *Atmospheric Emissions of As, Cd, Pb, and Hg from High Temperature Processes in Power Generation and Industry. In : Lead, Mercury, Cadmium and Arsenic in the Environment.* HUTCHINSON and MEEMA (Ed). John Willey & Sons. 69-87.
- PARIZEK, J. 1957. The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocrinol.* 15:56-63.
- PARIZEK, J., I. OSTADALOVA, J. KALOUSKOVA, A. BABICKY, and J. BENES. 1971. *The Detoxifying Effects of Selenium Interrelations Between Compounds of Selenium and Certain Metals. In : Newer Trace Elements in Nutrition.* MERTZ *et al.* (Ed). Marcel & Decker Inc. NY. 85-112.
- PARIZEK, J., J. KALOUSKOVA, A. BABICKY, J. BENES, and L. PARLIK. 1974. *Interaction of Selenium with Mercury, Cadmium, and other Toxic Metals. In : Trace Elements Metabolism in Animals. Vol. 2.* HOEKSTRA *et al.* (Ed). Univ. Park Press Baltimore, Maryland. 4:119-131.
- PERRY, H.M, M. ERLANGER, and E.F. PERRY. 1977. Elevated systolic pressure following chronic low level cadmium feeding. *Am. J. Physiol.* 232:114-121.
- PETERING, H.G. 1978. Some observations on the interaction of zinc, copper and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ. Health Perspect.* 25:141-145.
- PETERING, H.G. 1980. The influence of dietary zinc and copper on the biologic effects of orally ingested lead in the rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 355:298-308.
- PETERING, H.G., M.A. JOHNSON, and K.L. STEMMER. 1971. Studies of zinc metabolism in the rat. *Arch. Environ. Health* 23: 93-101.
- POTTER, S. and G. MATRONE. 1974. Effect of selenit on the toxicity of dietary methylmercury and mercuric chloride in the rat. *J. Nutr.* 104:638-647.
- PRASAD, A.S. 1976. *Trace Elements in Human Health and Disease.* Vol I & II. Academic Press New York.
- RASTOGI, S.C., J. CLAUSEN, and K.C. SRIVASTAVA. 1976. Selenium and lead: Mutual detoxifying effects. *Toxicol.* 6:377-388.
- RICHARDSON, M.E. and M.R.S. FOX. 1974. Dietary cadmium and enteropathy in Japanese quail. *Lab. Invest.* 31:722-731.
- ROBERT, K.R., W.J. MILLER, P.E. STOKES, R.P. GENTRY, and M.W. NEATHERY. 1973. High dietary cadmium on zinc absorption and metabolism in calves fed for comparable nitrogen balances. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 144:906-908.
- SELL, J.L. and F.G. HORANI. 1976. Influence of selenium on toxicity and metabolism of methylmercury in chicks and quail. *Nutr. Rep. Int.* 14:439-447.
- SHIPPEE, R.L., D.H. BURGESS, R.P. CIAVARRA, R.A. DICAPUA, and P.E. STAKE. 1983. Cadmium-induced suppression of the primary immune response and acute toxicity in mice: Differential interaction of zinc. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 71:803-806.
- SIX, K.M. and R.A. GOYER. 1972. The influence of iron efficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 79:128-136.
- SKERFVING, S. 1978. Interaction between selenium and methylmercury. *Environ. Health Perspect.* 25:57-65.
- SNOWDON, C.T. and B.A. SANDERSON. 1974. Lead pica produced in rats. *Science* 183:92-94.
- STOKER, S. and S.L. SIEGER. 1979. *Environmental Chemistry, Air and Water Pollution.* 2nd (ed). Brighton, England, Scott Foresman & Co.
- TANAKA, M., M. YANAGI, K. SHIROTA, Y. UNE, Y. NOMURA, T. MASAOKA, and F. AKAHORI. 1995. Effect of cadmium in the zinc deficient rat. *Vet. Human. Toxicol.* 37(3):203-208.
- TOBIAS, J.M., C.C. LUSBAUGH, H.M. PATH, S. POSTEL, H.M. SWITH, and R.W. GERARD. 1946. The pathology and therapy with 2,3-dimercaprol (BAL) of experimental Cd poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther. Suppl.* 4. 87:102-118.
- TSURUKI, F.J., H.L. OTAWARA, S. WANG, S. MORRIUCHI, and N. HOSOYA. 1978. Effect of cadmium on vitamin D-stimulated calcium transport in rat duodenum invitro. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 24:237-242.
- UNDERWOOD, E.J. 1977. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition.* 4th ed. Academic Press. New York.

- VALLEE, B.L. and D.D. ULMER. 1972. Biochemical effects of mercury, cadmium and lead. *Ann. Rev. Biochem.* 41:91-128.
- WARNER, C.W., T.W. SADLER, S.A. TULIS, and M.K. SMITH. 1984. Zinc amelioration of cadmium induced teratogenesis invitro. *Teratology* 30:47-53.
- WARSCHMUT, E.D. and A. TORHORST. 1974. Possible precursors of amino-peptidase and alkaline phosphatase in the proximal tubules of kidney and the crypts of small intestine of mice. *Histochem.* 38:43-56.
- WEB, M. 1972a. Biochemical effects of Cd²⁺- injury in the rat and mouse testis. *J. Reprod. Fertil.* 30:83-98.
- WEB, M. 1972b. Protection by zinc against cadmium toxicity. *Biochem. Pharmacol.* 21:2767-2771.
- WELSH, S.O. and J.H. SOARES. 1976. The protective effect of vitamin E and selenium against methylmercury toxicity in the Japanese quail. *Nutr. Reprod. Int.* 13:43-51.
- WHANGER, P.D. 1979. Cadmium effects in rats on tissue iron, selenium and blood pressure: Blood and hair cadmium in some Oregon residents. *Environ. Health Perspect.* 28:115-121.
- WHANGER, P.D. 1985. Metabolic interactions of selenium with cadmium, mercury and silver. *Adv. Nutr. Res.* 7:221-250.
- WILSON, R.H., F. DEEDS, and A.J. COX. 1941. Effects of continued cadmium feeding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 71:222-235.
- YUHAS, E.M., T.S. MIYA, and R.C. SCHNELL. 1978. Influence of cadmium on calcium absorption from the rat intestine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43:23-31.

