



VALIDASI PENETAPAN KADAR CEMARAN TIMBAL (Pb) DAN KADMIUM (Cd) DALAM EKSTRAK METANOL DAN SEDIAAN RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) DENGAN SPEKTROMETRI SERAPAN ATOM

Validation of Atomic Absorption Spectrometry Method for Contamination Determination of Lead (Pb) and Cadmium (Cd) in Methanol Extract and Product of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.

Dedi Hanwar^{*}, Devi Eka Nitoviani, dan Andi Suhendi

Lab. Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. A. Yani, Tromol Pos 1, Pabelan, Surakarta, Indonesia 57102

^{*} Untuk korespondensi: Tel/Fax (0271)717417 ext.305, e-mail: dedi.hanwar@ums.ac.id

Received: June 30, 2017

Accepted: December 30, 2017

Online Published: December 31, 2017

DOI: 10.20961/jkpk.v2i3.11968

ABSTRAK

Validitas metode spektrometri serapan atom untuk penetapan kadar cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) belum diketahui. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui validitas metode spektrometri serapan atom pada penetapan kadar cemaran Pb dan Cd dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak. Proses digesti dilakukan dengan metode digesti basah dan hasilnya dibaca dengan spektrometri serapan atom pada λ 217,0 nm untuk Pb dan 228,8 nm untuk Cd. Hasil validasi didapat perolehan kembali Pb dan Cd berturut-turut adalah $87,16\% \pm 0,38$ (RSD 0,42) dan $89,10\% \pm 0,06$ (RSD 0,07) pada ekstrak metanol rimpang temulawak, $92,62\% \pm 0,24$ (RSD 0,26) dan $100,16\% \pm 0,07$ (RSD 0,07) pada sediaan rimpang temulawak. Pada uji presisi, nilai RSD untuk Pb pada ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak berturut-turut adalah 0,02 dan 0,14, namun nilai RSD untuk Cd tidak terdeteksi. Hasil uji linieritas larutan baku Pb dan Cd yaitu 0,9998 dan 0,9979. LOD untuk Pb dan Cd berturut-turut adalah 0,4 ppm dan 0,1 ppm, dan LOQ-nya adalah 1,3 ppm untuk Pb dan 0,5 ppm untuk Cd. Berdasarkan hasil perolehan kembali, metode penetapan kadar cemaran Pb dan Cd dengan spektrometri serapan atom valid untuk sampel ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak. Kadar Pb yang terdapat dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak berturut-turut adalah $2,10 \pm 0,001$ mg/kg dan $4,34 \pm 0,001$ mg/kg, namun kadar Cd pada kedua sampel tidak terdeteksi.

Kata kunci: *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., Pb, Cd, Validasi, spektrometri serapan atom

ABSTRACT

The validity of atomic absorption spectrometry method for lead (Pb) and cadmium (Cd) determination in methanol extract and product of *Curcuma xanthorrhiza* was unknown. The aim of this work is to determine the validity of atomic absorption spectrometry method for Pb and Cd determination in methanol extract and product of *Curcuma xanthorrhiza*. Digestion process was done by wet digestion method and its results were read by atomic absorption spectrometry at a wavelength 217.0 nm for Pb and 228.8 nm for Cd. Validation results found % recovery of Pb and Cd respectively were $87.16\% \pm 0.38$ (RSD 0.42) and $89.10\% \pm 0.06$ (RSD 0.07) in methanol

extract of *Curcuma xanthorrhiza*, $92.62\% \pm 0.24$ (RSD 0.26) and $100.16\% \pm 0.07$ (RSD 0.07) in *Curcuma xanthorrhiza* product. Precision test found the RSD value for Pb in the methanol extract and product of *Curcuma xanthorrhiza* were 0.02 and 0.14 respectively, but the RSD value for Cd were not detected. The linearity test results of Pb and Cd standar solution were 0.9998 and 0.9979. The LOD for Pb and Cd were 0.4 ppm and 0.1 ppm, and the LOQ were 1.3 ppm and 0.5 ppm respectively. Based on the % recovery results, the method of Pb and Cd determination by atomic absorption spectrometry is valid for methanol extract and product of *Curcuma xanthorrhiza*. The levels of Pb in extract and product of *Curcuma xanthorrhiza* were 2.10 ± 0.001 mg/kg and 4.34 ± 0.001 mg/kg respectively, but the levels of Cd in both samples did not detected..

Keywords: *Curcuma xanthorrhiza*, Pb, Cd, validation, atomic absorption spectrometry

PENDAHULUAN

Rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) banyak digunakan sebagai obat, baik dalam bentuk tunggal maupun campuran [1]. Bagian yang berkhasiat dari temulawak adalah rimpangnya yang mengandung berbagai komponen kimia, diantaranya adalah kurkumin, xanthorrhizol, protein, pati dan minyak atsiri. Rimpang temulawak ini banyak digunakan sebagai bahan baku obat tradisional, seperti jamu, herbal terstandar dan obat fitofarmaka [2].

Beberapa aspek mutu yang perlu diperhatikan dalam membuat maupun mengkonsumsi suatu produk bahan alam sebagai obat yaitu salah satunya cemaran logam berat timbal (Pb) dan kadmium (Cd). Ekstrak atau sari kental yang berasal dari suatu bahan alam sebelum diolah menjadi produk herbal juga harus memenuhi syarat mutu yang berlaku, seperti cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd). Kontaminasi logam berat timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dapat terjadi pada produk obat herbal [3]. Kontaminasi tersebut dapat disebabkan kurangnya perhatian terhadap semua aspek produksi obat herbal mulai dari pemilihan bahan baku, proses produksi sampai pada produk akhir siap edar [4]. Adanya kontaminasi logam berat pada suatu

obat herbal, maka FAO/WHO menyarankan untuk analisis adanya cemaran logam berat seperti timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam obat herbal [3]. Suatu produk obat bahan alam dipersyaratkan tidak boleh mengandung cemaran logam berat timbal (Pb) dan kadmium (Cd) atau apabila tidak dapat dihindari harus sesuai dengan batas maksimum yang diizinkan, yaitu timbal (Pb) $\leq 10,0$ ppm dan kadmium (Cd) $\leq 0,3$ ppm [4].

Cemaran logam berat timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam suatu tanaman dan produk obat herbal dapat ditetapkan kadarnya dengan menggunakan suatu metode yang mampu mendeteksi sampai kadar ppm dan ppb, atau memiliki batas deteksi di bawah syarat mutu yang ditetapkan oleh BPOM. Metode tersebut merupakan metode spektrometri serapan atom [4]. Metode spektrometri serapan atom untuk penetapan kadar cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak harus divalidasi terlebih dahulu untuk memperoleh hasil yang valid. Validasi metode ini dilakukan untuk memberikan data-data tentang kehandalan suatu metode yang digunakan [5].

METODE PENELITIAN

1. Alat yang digunakan

Alat yang digunakan antara lain Spektrometer Serapan Atom AA 7000 (Shimadzu); mikropipet dengan ukuran 5 μL -50 μL , 50 μL -200 μL dan 200 μL -1000 μL (Socorex); *heating mantel* (Barnstead Electrothermal); lemari asam (Schneider Electric); neraca analitik dengan ketelitian 0,1 mg (AND.GR 202).

2. Bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan antara lain ekstrak metanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.); sediaan rimpang temulawak; larutan baku timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dengan konsentrasi 1000 ppm; HNO_3 pekat (p.a); HClO_4 pekat (p.a); HCl pekat (p.a); aquabidest; kertas saring whatman.

3. Cara kerja Penelitian

a. Keseragaman Bobot Sediaan Rimpang Temulawak

Dilakukan sesuai dengan metode yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV [6].

b. Pembuatan kurva baku timbal (Pb) dan kadmium (Cd)

Dibuat 5 seri konsentrasi kurva baku timbal (Pb) dan kadmium (Cd). Kemudian dibaca dengan spektrometer serapan atom pada panjang gelombang 217,0 nm untuk timbal (Pb) dan 228,8 nm untuk kadmium (Cd). Lampu yang digunakan adalah BGC-D₂ dan volume yang diinjeksikan sebesar 20 μL . Kemudian dihitung persamaan regresi liniernya.

c. Preparasi Sampel

Digunakan metode digesti basah dengan modifikasi pada preparasi sampelnya.

d. Prosedur penetapan kadar

Sampel hasil digesti basah dibaca dengan spektrometer serapan atom pada panjang gelombang 217,0 nm untuk timbal (Pb) dan 228,8 nm untuk kadmium (Cd). Nilai absorbansi yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan regresi linear pada kurva baku masing-masing logam dan diperoleh hasil kadar cemaran logam (ppm). Dilakukan replikasi minimal 3 kali.

e. Validasi Metode Analisis

Validasi metode dilakukan untuk parameter akurasi, presisi, linieritas, batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) [5].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kurva baku merupakan kurva hubungan antara konsentrasi larutan baku dengan absorbansi yang dihasilkan dan membentuk suatu garis lurus. Berdasarkan hasil yang diperoleh didapatkan persamaan regresi linier untuk timbal (Pb) yaitu $y = 0,0134x - 1,6 \times 10^{-4}$ dengan $r = 0,9991$, sedangkan untuk kadmium (Cd) yaitu $y = 0,3141x + 0,0597$ dengan $r = 0,9970$. Nilai koefisien korelasi (r) yang diperoleh tersebut mendekati 1 yang menunjukkan korelasi antara konsentrasi larutan baku dengan absorbansi.

Destruksi merupakan suatu proses pemutusan atau penghilangan ikatan-ikatan senyawa organik logam yang terdapat dalam sampel, sehingga yang tertinggal hanya

senyawa anorganik saja [7]. Dalam destruksi basah ini, senyawa organik logam dilarutkan dalam larutan asam pengoksidasi yang pekat dan panas, seperti asam nitrat (HNO_3), asam perklorat (HClO_4) dan asam klorida (HCl). Asam perklorat (HClO_4) merupakan zat pengoksidasi yang sangat kuat. Penambahan asam perklorat (HClO_4) pada asam nitrat (HNO_3) ini dapat meningkatkan kecepatan destruksi [7]. Campuran larutan yang digunakan untuk destruksi basah ini akan memberikan hasil yang lebih baik karena proses destruksi akan lebih sempurna. Suhu pemanasan yang digunakan pada destruksi basah tidak terlalu tinggi, sehingga kemungkinan untuk kehilangan unsur-unsur logam akibat penguapan menjadi lebih kecil. Proses destruksi basah dapat dikatakan sempurna jika telah diperoleh larutan jernih yang menunjukkan bahwa semua konstituen telah larut dengan sempurna atau pemutusan senyawa organik berjalan dengan baik.

Validasi metode merupakan proses yang digunakan untuk mengkonfirmasi bahwa prosedur analisis yang digunakan pada suatu analisis tertentu cocok untuk digunakan. Hasil dari validasi metode dapat digunakan untuk menilai kualitas, kehandalan dan konsistensi hasil analisis, yang merupakan bagian integral dari setiap praktek analisis yang baik [8]. Parameter validasi yang ditetapkan adalah akurasi, presisi, linieritas, batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ).

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji yang dihasilkan oleh suatu metode dengan nilai sebenarnya yang ditetapkan dan dapat diukur dengan uji perolehan kembali (% recovery). Uji perolehan kembali ini dilakukan

dengan metode penambahan baku (*standard addition method*). Hasil uji akurasi dapat dilihat pada tabel 1. Syarat keberterimaan perolehan kembali (%recovery) dengan kadar antara 1,0-10,0 ppm adalah 80-110%, sedangkan syarat keberterimaan nilai RSD adalah <7,3 [8]. Semakin kompleks tahap penyiapan sampel dan semakin sulit metode analisis yang digunakan, maka %recovery yang diperbolehkan semakin rendah dan kisaran rangenya semakin lebar, yaitu antara 80-110%. Semakin kecil nilai RSD dari beberapa hasil pengukuran, maka metode yang digunakan semakin tepat. Berdasarkan hasil yang diperoleh, uji perolehan kembali (%recovery) memenuhi syarat keberterimaan untuk perolehan kembali (%recovery) dan RSD.

Presisi merupakan kedekatan hasil dari beberapa serangkaian pengukuran yang sesuai dengan standar yang ditetapkan [8]. Presisi dari suatu metode yang digunakan digambarkan dengan nilai RSD (*Relative Standar Deviation*). Nilai RSD ini digunakan untuk mengukur ketepatan hasil analisis dari suatu metode yang digunakan. Presisi yang dilakukan adalah riptabilitas (keterulangan), yaitu keseksamaan metode yang dilakukan berulang kali pada analisis yang sama, kondisi yang sama dan pada interval waktu yang pendek. Nilai RSD pada Tabel 1. memberi gambaran adanya ketidaktepatan yang didapatkan dari kesalahan acak, seperti penimbangan sampel dan pipipetan.

Tabel 1. Hasil validasi metode penetapan timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.)

Sampel	Logam	Akurasi	Presisi		Linieritas	LOD ^g	LOQ ^h	Kadar dalam Sampel (mg/kg)
		% recovery dan RSD ^a	RSD	r ^e	Persamaan Regresi Linier			
Ekstrak Metanol	Pb	87,16% ± 0,38 ^b dan 0,42 ^b	0,02 ^c	0,9998 ^f	$y = 0,0117x - 5,2x10^{-4}$	0,4	1,3	2,10 ± 0,001
	Cd	89,10% ± 0,06 ^b dan 0,07 ^b	ND ^d	0,9979 ^f	$y = 0,3216x - 0,0199$	0,1	0,5	ND ^d
Sediaan	Pb	92,62% ± 0,24 ^b dan 0,26 ^b	0,14 ^c	0,9998 ^f	$y = 0,0117x - 5,2x10^{-4}$	0,4	1,3	4,34 ± 0,001
	Cd	100,16% ± 0,07 ^b dan 0,07 ^b	ND ^d	0,9979 ^f	$y = 0,3216x - 0,0199$	0,1	0,5	ND ^d

^aRelative Standar Deviation

^bMemenuhi syarat akurasi yang ditetapkan, yaitu 80-110% untuk % recovery dan < 15 untuk RSD

^cMemenuhi syarat presisi yang ditetapkan, yaitu RSD < 1,3

^dNot detected

^eKoefisien korelasi

^fMemenuhi syarat linieritas yang ditetapkan, yaitu $r > 0,99$

^gLimit of Detection

^hLimit of Quantitation

Semakin rendah nilai RSD yang didapat dari serangkaian hasil pengukuran, maka semakin tepat metode yang digunakan. Nilai RSD kadmium (Cd) tidak terdeteksi karena kadar cemaran kadmium (Cd) dalam sampel juga tidak terdeteksi.

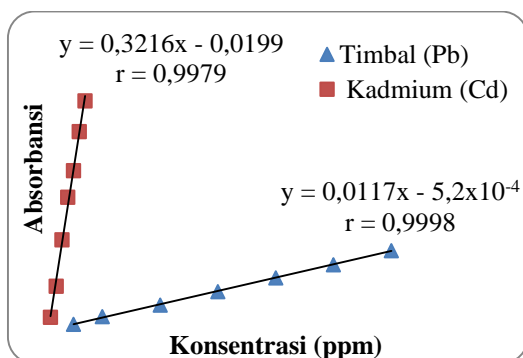
Hasil uji presisi yang diperoleh dapat digunakan untuk mengetahui kadar cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam ekstrak metanol maupun sediaan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Berdasarkan pada Tabel 1. di atas, kadar cemaran timbal (Pb) pada kedua sampel tidak melebihi batas yang ditetapkan oleh BPOM, yaitu < 10 mg/kg atau 10 ppm. Meskipun tidak melebihi batas yang ditetapkan oleh BPOM, adanya timbal (Pb) dalam sampel dapat disebabkan oleh proses pengeringan simplisia yang akan digunakan sebagai tanaman obat. Pengeringan dengan sinar matahari langsung di udara terbuka dapat menyebabkan simplisia tersebut mengalami pencemaran lingkungan termasuk logam berat timbal (Pb) [9]. Pencemaran lingkungan tersebut dapat

berasal dari limbah industri maupun bahan bakar kendaraan bermotor yang mengandung timbal (Pb) dan keluar dari knalpot sehingga menyebabkan polusi di sekitar tempat pengeringan simplisia tersebut. Adanya timbal (Pb) yang terkandung dalam air yang digunakan untuk irigasi dalam pertanian juga dapat menyebabkan cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dalam tanaman [10].

Berdasarkan Tabel 1. di atas, kadar cemaran kadmium (Cd) dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak tidak terdeteksi karena tidak diperoleh hasil. Ada beberapa kemungkinan penyebab kadar cemaran kadmium (Cd) ini tidak terdeteksi. Pertama, adanya ekstrapolasi, yaitu hasil yang diperoleh berada di luar interval kurva baku kadmium (Cd). Ekstrapolasi ini menyebabkan kadar cemaran kadmium (Cd) tidak dapat terdeteksi karena kadarnya menyimpang dari batas yang telah diperoleh pada kurva baku kadmium (Cd). Berdasarkan nilai LOD pada Tabel 1. di atas, kadar cemaran

kadmium (Cd) terkecil yang masih dapat terdeteksi yaitu 0,1 ppm. Hal ini mengindikasikan bahwa kadar cemaran kadmium (Cd) dalam sampel yang jumlahnya di bawah nilai LOD tersebut tidak dapat terdeteksi. Kedua, berat sampel yang dianalisis terlalu kecil sehingga kadar cemaran kadmium (Cd) yang terdeteksi juga terlalu kecil. Kadar cemaran kadmium (Cd) yang kecil dapat berasal dari sumber pencemar antropogenik (pencemaran yang terjadi akibat aktivitas manusia), seperti penggunaan limbah industri dan pupuk fosfat dalam jangka panjang dan dosis yang tinggi. Air irigasi yang tercemar oleh kadmium (Cd) juga dapat menyebabkan akumulasi kadmium (Cd) dalam sampel [10].

Linieritas merupakan kemampuan untuk mendapatkan hasil uji yang berbanding lurus dengan konsentrasi analit dalam sampel pada kisaran tertentu [8]. Berdasarkan hasil perhitungan yang diperoleh, persamaan regresi linier dan nilai koefisien korelasi (R) dari timbal (Pb) dan kadmium (Cd) yang diperoleh adalah $y = 0,01165836x - 0,00052210$, dengan $r = 0,9998$ dan $y = 0,32157143x - 0,01988571$, dengan $r = 0,9979$ (Gambar 1). Hasil yang diperoleh memenuhi syarat keberterimaan uji linieritas, yaitu $r > 0,99$.



Gambar 1. Kurva uji linieritas larutan baku timbal (Pb) dan kadmium (Cd).

Batas deteksi (*Limit of Detection* = LOD) adalah suatu nilai yang menyatakan berat minimum unsur dalam suatu sampel yang masih dapat dideteksi dengan alat yang digunakan. Nilai LOD merupakan nilai sensitivitas dari hasil pengujian alat yang digunakan. Berdasarkan hasil yang didapat dari perhitungan statistik, nilai LOD dari timbal (Pb) dan kadmium (Cd) adalah 0,4 ppm dan 0,1 ppm. Nilai LOD yang didapat berada di bawah konsentrasi terendah dari kurva baku timbal (Pb) dan LOD kadmium (Cd) sama dengan konsentrasi terendah kurva baku kadmium (Cd).

Batas kuantitasi (*Limit of Quantitation* = LOQ) merupakan konsentrasi analit dalam sampel yang masih dapat ditentukan secara kuantitatif dan masih memenuhi kriteria cermat (akurasi) dan seksama (presisi) [8]. Nilai LOQ timbal (Pb) dan kadmium (Cd) yang didapat dari perhitungan statistik adalah 1,3 ppm dan 0,5 ppm.

Kadar logam berat timbal (Pb) dan kadmium dalam sampel dibaca dengan spektrofotometer serapan atom. Kadar dalam sediaan maupun ekstrak metanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), kadar logam berat timbal (Pb) (Tabel 1) tidak melebihi batas yang ditetapkan oleh BPOM, yaitu < 10 mg/kg atau 10 ppm. Adanya timbal (Pb) dalam sampel dapat disebabkan oleh proses pengeringan simplisia yang akan digunakan sebagai tanaman obat. Pengeringan dengan sinar matahari langsung di udara terbuka dapat menyebabkan simplisia tersebut mengalami pencemaran lingkungan termasuk logam berat timbal (Pb). Pencemaran lingkungan

tersebut dapat berasal dari limbah industri maupun bahan bakar kendaraan bermotor yang mengandung timbal (Pb) dan keluar dari knalpot sehingga menyebabkan polusi di sekitar tempat pengeringan simplisia tersebut. Kontaminasi logam berat timbal (Pb) yang terdapat pada sediaan obat herbal disebabkan oleh polusi lingkungan selama transportasi dan penyimpanan di toko yang tidak higienis. Kadar cemaran kadmium (Cd) tidak terdeteksi karena kadarnya di dalam sampel berada dibawah batas deteksi. Adanya kadmium (Cd) dalam sampel mungkin disebabkan karena proses antropogenik, seperti limbah industri dan penggunaan pupuk. Air irigasi yang tercemar oleh kadmium (Cd) juga dapat menyebabkan akumulasi kadmium (Cd) dalam sampel.

Logam berat seperti timbal (Pb) dan kadmium (Cd) merupakan logam beracun yang tidak diperlukan oleh tubuh dan dapat merusak kesehatan walaupun pada konsentrasi yang sangat rendah. Kadar cemaran logam berat dalam batasan tertentu dapat ditoleransi, tetapi dalam batasan tertentu juga bersifat toksik. Sampel yang diteliti masih mengandung cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd), walaupun tidak melebihi batas yang ditetapkan oleh BPOM, yaitu < 10 ppm atau 10 mg/kg untuk timbal (Pb) dan < 0,3 mg/kg atau 0,3 ppm untuk kadmium (Cd) [4]. Produk obat herbal seharusnya sudah memenuhi persyaratan mutu obat bahan alam yang ditetapkan oleh BPOM. Salah satunya adalah cemaran logam berat seperti timbal (Pb) dan kadmium (Cd). Kurangnya perhatian terhadap parameter kontrol kualitas dari industri obat herbal sehingga masih terdapat cemaran

logam berat dalam obat herbal tersebut, meskipun tidak melebihi batas yang ditetapkan. FAO atau WHO telah memperhatikan masalah tersebut dan merekomendasikan adanya analisis logam berat dalam obat-obat herbal.

KESIMPULAN

Metode penetapan kadar cemaran timbal (Pb) dan kadmium (Cd) dengan menggunakan spektrometri serapan atom valid untuk sampel ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Kadar cemaran timbal (Pb) dalam ekstrak metanol dan sediaan rimpang temulawak berturut-turut adalah $2,10 \pm 0,001$ mg/kg dan $4,34 \pm 0,001$ mg/kg, dan kadar kadmium (Cd) tidak terdeteksi karena tidak diperoleh hasil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dekan Fakultas Farmasi UMS yang memberikan dukungan pada penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] Khaerana, Ghulamahdi, M. dan Purwakusumah, E. D., 2008, *Bul. Agron*, 36 (3), 241-247.
- [2] Rahardjo, M., 2010, *Perspektif*, 9 (2), 78-93
- [3] Hina, B., Rizwani, G. H. and Naseem, S., 2011, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 24 (3), 353-358.
- [4] Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), 2008, *Naturakos*, III (8), 02-03
- [5] Mulja, M., dan Hanwar, D., 2003. *Majalah Farmasi Airlangga*, 3 (2), 71-76

- [6] Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 999-1000
- [7] Reilly, C., 2003, *Metal Contamination of Food: Its Significance for Food Quality and Human Health, Third Edition*, 27, Blackwell Publishing Company, USA
- [8] Huber, L., 1999, *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*, CRC Press, USA, 107, 131-132
- [9] Hernani dan Nurdjanah, R., 2009, "Perkembangan Teknologi Tro, 21 (2), 33-39.
- [10] Sudarmaji, Mukono, J. dan. Corie, I.P., 2006, *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 2 (2), 129-142.