

## MEKANISME PENGATURAN SISTIM SARAF PADA TUBUH IKAN DI LINGKUNGAN PERAIRAN YANG TERKONTAMINASI OLEH SIANIDA

**Ratno Achyani**

*Staff Pengajar Jurusan Manajemen Sumberdaya Perairan  
FPIK Universitas Borneo Tarakan (UBT) Kampus Amal Lama Gedung E  
Jl. Amal Lama No. 1 Tarakan Timur Kota Tarakan Kal-Tim  
Hp. 08125353129 / E-mail : [ratno\\_achyani@yahoo.com](mailto:ratno_achyani@yahoo.com)*

### ABSTRACT

*Fish and invertebrate aquatic animals are very sensitive to cyanide exposure. Free concentration in the environment can reduce the ability to swim and inhibit reproduction of many species of fish. Another adverse effect is pathology, sensitivity the nature of predators, impaired respiratory system, disorders of osmoregulation and different growth patterns. The networks that depend anaerobic respiration, such as primary liver and nervous system was also affected. Fundamental changes where associated with toxin by hydrogen cyanide (HCN) is distinguished in three categories, the sensors, motor and interneuronal depends on how much damage is take. HCN may cause cell death or survival but there is damage in small sections of dendrites or axons, so that shrinkage or loss of entire functions. In fish it will lose swimming ability for a moment, and when in large doses cause of death.*

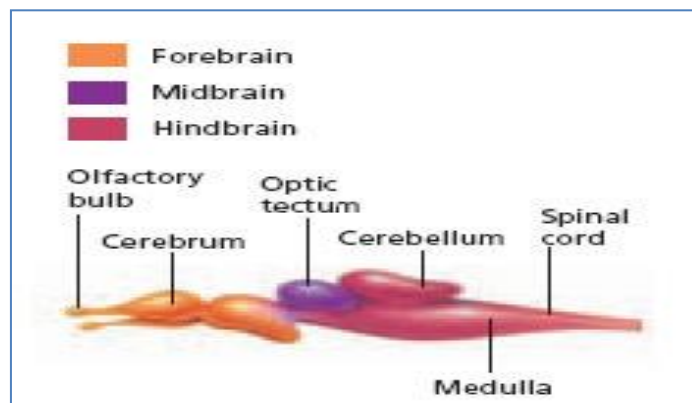
**Keywords :** Cyanide, effect on fish, sensor, motor, interneuronal

### I. Pendahuluan

Ikan dan hewan air invertebrata sangat sensitif pada sianida yang terekspose bebas. Konsentrasi sianida bebas di lingkungan perairan dengan range 5-7.2 microgram/L mengurangi kemampuan berenang dan menghambat reproduksi dari banyak jenis ikan. Efek lain yang merugikan adalah pathology, kepekaan sifat predator, sistim pernapasan yang terganggu, gangguan osmoregulasi dan pola pertumbuhan yang berbeda (Haffman *et al*, 2003). Konsentrasi 20-76 microgram/L sianida bebas menyebabkan kematian dari banyak jenis dan konsentrasi yang berlebihan yaitu 200 microgram/Lt sangat beracun pada banyak jenis ikan. Efek nonlethal sianida bebas yang kurang baik bagi invertebrata adalah pada 18-43 microgram/Lt, dan efek lethal pada 30 – 100 microgram/L (termasuk konsentrasi pada range 3-7 microgram/L menyebabkan kematian pada amphipod *Gammarus pulex* ([www.cyanidecode.org](http://www.cyanidecode.org), 2010). Berdasarkan hal tersebut maka tulisan ini memberikan informasi bagaimana sianida dapat berpengaruh terhadap ikan khususnya terhadap sistim saraf ikan dan bagaimana sianida dapat terekspose kedalam tubuh ikan.

## II. Sistem Saraf Pusat

Ikan biasanya mempunyai otak kecil namun sebagian ada yang mempunyai otak yang besar seperti ikan hiu dan *mormyrids*. Otak ikan terbagi beberapa bagian (Gambar1). Pada bagian depan adalah *Olfactory lobes*, yaitu struktur yang menerima dan memproses sinyal dari nostrils melalui dua saraf *olfactory*. *Olfactory lobes* sangat besar di ikan yang terutama sebagai saraf penciuman seperti pada hiu, hagfish dan catfish. Pada *Olfactory lobes* terdapat dua *telencephalon*, strukturnya sama dengan *cerebrum*. Pada ikan telencephalon banyak terkait dengan olfaction dimana bersama-sama membentuk otak bagian depan. Yang menghubungkan otak bagian depan dengan otak tengah adalah *Diencephalon* yang terletak dibawah *optic lobes*.



Gambar 1. Susunan saraf pusat (www.pet-yard.com)

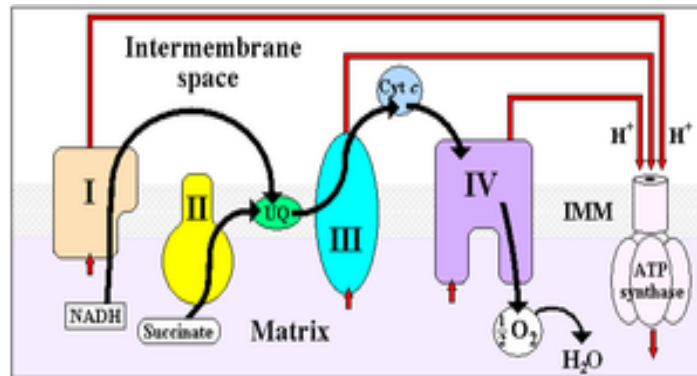
*Diencephalon* melakukan fungsinya berasosiasi dengan hormon dan homeostatis. Berbentuk kerucut yang berada di bawah diencphalon. Struktur ini mendeteksi sinar, mengelola cicadian rhythms dan mengontrol perubahan warna. Otak bagian tengah atau mesencephalon terdiri dari dua optic lobes. Otak bagian belakang atau metencephalon, mengontrol kemampuan berenang dan penyeimbangan. Batang otak atau myelencephalon adalah ujung dari otak yang mengontrol otot dan tubuh organ serta respirasi dan osmoregulasi (<http://en.wikipedia.org/wiki/Fish.htm>, 2010).

## III. Potassium Sianida

Sianida adalah sebuah bahan kimia yang terdiri atas satu atom carbon yang terhubung dengan satu atom nitrogen dengan tiga ikatan rantai ( $C\equiv N$ ) dan kandungan sianida (substansinya terbentuk oleh gabungan dua atau lebih atom) terdiri dari sebuah kelompok sianida (umumnya ditunjukkan sebagai CN) (US ATSDR, 2006). Sianida inorganik secara umum adalah garam dari anion  $CN^-$ . Secara organik mempunyai kumpulan fungsional  $-C\equiv N$  yang disebut *nitriles*.

Sebagai contoh dari *nitriles* adalah  $CH_3CN$ , acetonitrile, juga diketahui sebagai methyl sianida. *Nitriles* tidak dapat melepaskan anion sianida. Banyak jenis sianida, beberapa berupa gas yang lain berupa cair dan solid dima bentuk-bentuk ini dapat melepaskan ion sianida  $CN^-$  yang merupakan bahan berbahaya yang tinggi. bagi

binatang. (<http://en.wikipedia.org/wiki/Cyanide.htm>, 2010). Sianida secara umum dapat terbentuk karena kegiatan manusia atau alami dan banyak yang merupakan racun. Hidrogen sianida (HCN), dimana sebagai gas, dan bentuk sianida yang sederhana (sodium sianida dan potassium sianida) adalah contoh umum dari campuran sianida (US ATSDR, 2006).



Gambar 2. Electron transport chain. Komplek IV adalah paling kanan.

Anion sianida adalah penghambat dari enzim cytochrome c oxidase ( $aa_3$ ) pada empat rantai transpor elektron yang kompleks (ditemukan di membran dari sel eukaryotic). Enzim cytochrome c oxidase atau Complex IV adalah sebuah transmembran protein yang besar dan kompleks. Enzim ini adalah enzim terakhir pada respirasi dari rantai transport elektron. Dimana mengirimkan elektron pada setiap 4 molekul cytochrome c, dan mentransfer mereka ke sebuah molekul oksigen, merubah molekul oksigen menjadi dua molekul air. Pada prosesnya, dengan mengikat empat proton pada inner aqueous phase untuk membentuk air, dan sebagai tambahan melakukan translocates dari 4 proton melewati membran, membantu dalam menetapkan sebuah transmembrane dari 4 proton electrochemical potential yang berbeda dimana menghasilkan ATP (Gambar. 2) ([http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome\\_c\\_oxidase.htm](http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_c_oxidase.htm), 2010). Sianida yang terikat ini dicegah masuk ke transport elektron dari cytochrome c oxidase ke oksigen. Sebagai hasilnya, rantai transport elektron akan terganggu, yang berarti sel tidak dapat secara aerobik menghasilkan ATP sebagai energi. Jaringan yang tergantung dari respirasi aerobik, seperti sistem saraf utama dan hati akan terpengaruh (<http://en.wikipedia.org/wiki/Cyanide.htm>, 2010).

Beberapa efek dari sianida adalah mengganggu kerja enzim. Sianida beracun karena mengintervensi metabolisme oksigen dengan memblok sistem kunci enzim yaitu cytochrome oxidase (metzler, 2001), dan juga memblok jalan enzim di hati (Solomonson, 1981). Ketika berada di jaringan ikan, sianida bereaksi dengan thiosulfate untuk menghasilkan thiocyanate (Konsentrasi ion sianida (CN<sup>-</sup>) pada bagian tertentu pada organ yang kemudian dikonversi menjadi ion thiocyanate (SCN<sup>-</sup>) oleh enzim rhodanase) yang secara komparatif tidak beracun yang kemudian dikeluarkan melalui urine. Chu (Chu, Liu *et al.*, 2001) bahwa ada perubahan dalam struktur penyesuaian biomolekular/komponen protein pada jaringan insang dan terakhir kehilangan fungsinya.

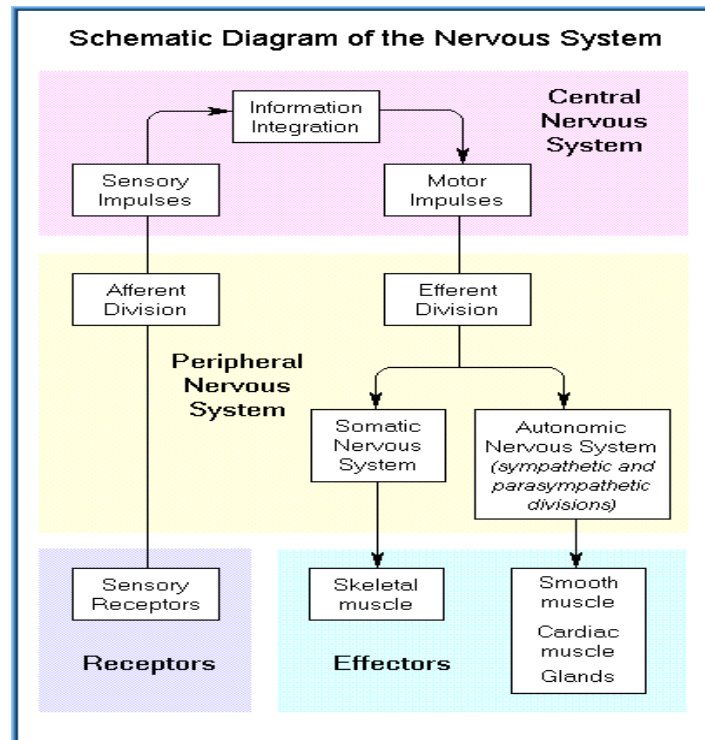
Detoksifikasi yang cepat memungkinkan binatang seperti ikan meningkatkan kecepatan dalam mencernanya, ini adalah efek sub-lethal dari sianida (Eisler, 1991) termasuk beberapa efek yang irreversible dan dapat menyebabkan kematian pada ikan

(Way *et al*, 1998). Semetara ada beberapa jalan singkat untuk metabolisme sianida, kebanyakan SCN<sup>-</sup> melalui urine. HCN yang berada di dalam darah menghambat kerja cytochrome oxidase di hati (khususnya pada ikan *rainbow trout*). Biokonsentrasi yang signifikan dari SCN<sup>-</sup> di plasma terjadi pada ikan trout yang terekspose SCN<sup>-</sup> atau CN<sup>-</sup>. Dampak kecil toksit SCN<sup>-</sup>, adalah mempunyai karakter menghamburkan koloid goitre, menghambat pertumbuhan, menurunkan indikasi hepatosomatic dan splenosomatic dan hematocrit (Lannon, 1996).

Enzim cytochrome c oxidase adalah transmembrane protein yang besar yang dalam bentuk kompleks dapat ditemukan pada bakteri dan mitokondria. Enzim ini adalah enzim yang diperlukan pada mekanisme respirasi oleh rantai elektron transport yang berada di membran. Ia menerima elektron dari setiap 4 molekul cytochrome dan mentransfer mereka ke satu molekul oksigen, yang kemudian diubah dari oksigen molekular menjadi dua molekul air. Pada prosesnya, dalam fase aqueous ke empat proton di ikat untuk menghasilkan air, dan di tambahkan ke empat proton melalui membrane dengan translocates, yang kemudian membantu dalam menstabilkan sebuah transmembrane yang mempunyai perbedaan proton electrochemical potensial yang menghasilkan sintesa ATP yang kemudian digunakan ([http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome\\_c\\_oxidase.htm](http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_c_oxidase.htm). 2010).

#### IV. Efek Toksik Pada Sistim Saraf

Perubahan dasar yang berkaitan dengan toksin salah satunya yang disebabkan oleh HCN dibedakan pada tiga katategori yaitu sensor, motorik dan interneuronal tergantung dari seberapa besar kerusakan yang dibuat.

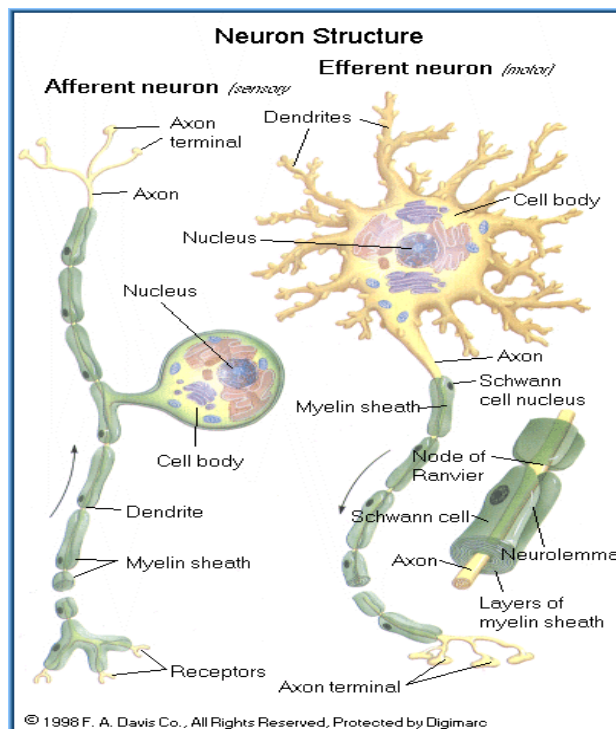


Gambar.3. Diagram skematik dari sistim saraf  
(www.eoearth.org)

Kerusakan dapat terjadi pada sensor receptor dan sensor neuron, dimana dapat mempengaruhi rangkaian dasar dari tekanan, suhu, penglihatan, pendengaran, perasa, penciuman, sentuhan dan kesakitan dll. Beberapa bahan kimia termasuk kandungan garam inorganik dan organophosphorus dapat menyebabkan kehilangan fungsi sensor (Gambar. 3). Kerusakan pada saraf motorik dapat menyebabkan kelemahan otot dan kelumpuhan. Kerusakan interneuronal dapat menyebabkan defisiensi, kehilangan memory, inkoordinasi dan kondisi emosional seperti sifat predator ikan. Kandungan rendah dari bahan inorganik mercury dan CO<sub>2</sub> dapat menyebabkan depresi dan kehilangan memory.

## V. Mekanisme Sianida Mempengaruhi Sistem Saraf

Hydrogen sianida masuk ke aliran darah ikan melalui insang dan usus, dan juga dengan cepat di distribusi oleh jaringan tubuh yang lain. Insang ikan sebagai alat pernapasan berbentuk lembaran-lembaran tipis berwarna merah muda dan selalu lembap. Bagian terluar dari insang berhubungan dengan air, sedangkan bagian dalam berhubungan erat dengan kapiler-kapiler darah. Tiap lembaran insang terdiri dari sepasang *filamen*, dan tiap filamen mengandung banyak lapisan tipis (lamela). Pada filamen terdapat pembuluh darah yang memiliki banyak kapiler sehingga memungkinkan O<sub>2</sub> berdifusi masuk dan CO<sub>2</sub> berdifusi keluar (US ATSDR, 2006).

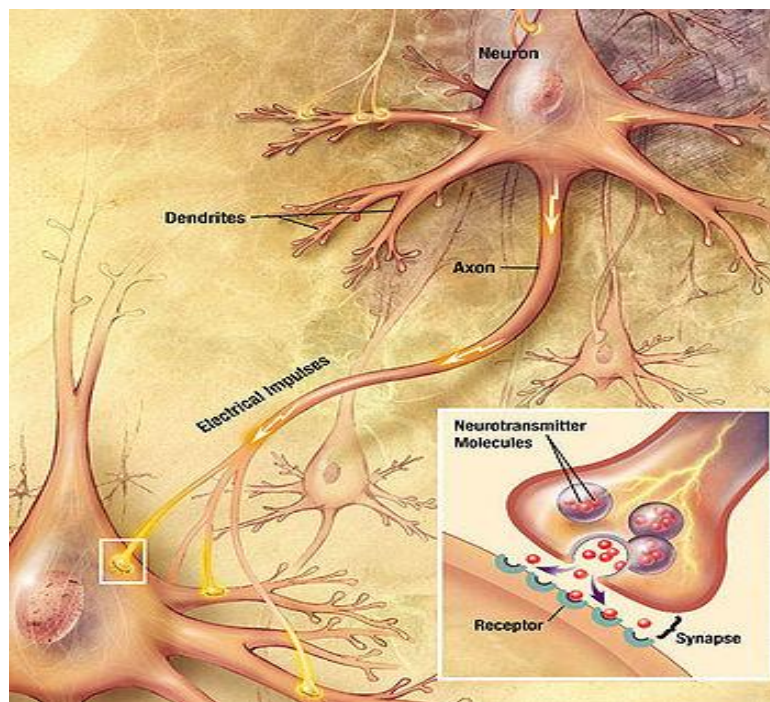


Gambar 4. Bagian-bagian dari struktur neuron (www.eoearth.org)

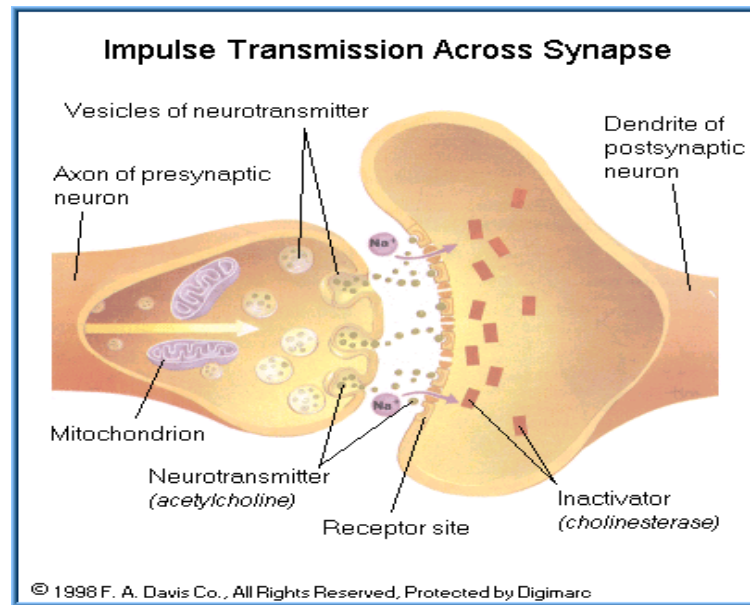
Mekanisme pernapasan pada ikan melalui 2 tahap, yakni inspirasi dan ekspirasi. Pada fase inspirasi,  $O_2$  dari air masuk ke dalam insang kemudian  $O_2$  diikat oleh kapiler darah untuk dibawa ke jaringan-jaringan yang membutuhkan. Sebaliknya pada fase ekspirasi,  $CO_2$  yang dibawa oleh darah dari jaringan akan bermuara ke insang dan dari insang diekskresikan keluar tubuh ([http://senyawa-kimia.blogspot.com/2009\\_12\\_01\\_archive.html](http://senyawa-kimia.blogspot.com/2009_12_01_archive.html), 2010). Melalui mekanisme ini HCN ikut terekspose kedalam darah termasuk ke jaringan saraf.

Sistem saraf digambarkan dengan kehadiran jenis sel yang disebut neuron (Gambar. 4). Neuron dapat dibedakan dengan sel yang lain dengan beberapa cara, tapi mereka secara fundamental berkomunikasi dengan neuron yang lain melalui synapses, dimana simpangan antar membran berisi mesin molekuler yang memungkinkan transmisi atau signal dengan cepat, juga signal elektrik atau bahan kimia.

Penghantaran impuls baik yang berupa rangsangan ataupun tanggapan melalui serabut saraf (akson) dapat terjadi karena adanya perbedaan potensial listrik antara bagian luar dan bagian dalam sel. Pada waktu sel saraf beristirahat, kutub positif terdapat di bagian luar dan kutub negatif terdapat di bagian dalam sel saraf. Diperkirakan bahwa rangsangan (stimulus) pada indra menyebabkan terjadinya pembalikan perbedaan potensial listrik sesaat. Perubahan potensial ini (*depolarisasi*) terjadi berurutan sepanjang serabut saraf. Kecepatan perjalanan gelombang perbedaan potensial bervariasi antara 1 sampai dengan 120 m per detik, tergantung pada diameter akson dan ada atau tidaknya selubung mielin.



Gambar 5. Element utama pada transmisi oleh synaptic. Sebuah gelombang elektrochemical sebagai gerakan potensial yang berjalan sepanjang axon pada sebuah neuron. Ketika gelombang mencapai synapse, kemudian melepaskan molekul neurotransmitter, dimana terikat pada receptor molekul kimia yang berlokasi di membran pada sel yang dituju. (www. wikipedia.org)

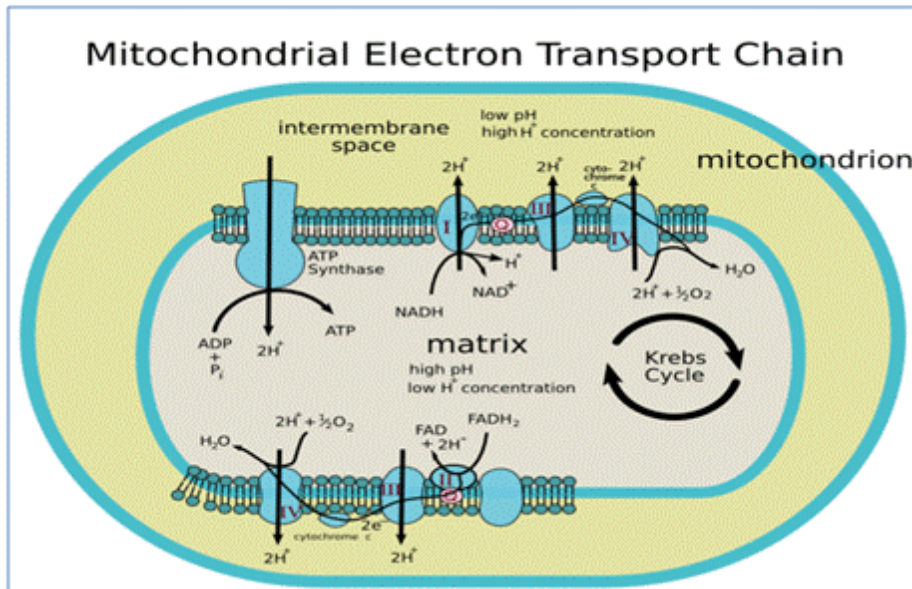


Gambar 6. Impuls transmisi yang dilepaskan ke synapse (www.eoearth.org)

Banyak jenis neuron yang memiliki axon, sebuah protoplasmic protrusion dimana dapat meluas ke bagian yang lain pada tubuh dan membuat ribuan komunikasi synaptic (Gambar 5 dan 6). Titik temu antara terminal akson salah satu neuron dengan neuron lain dinamakan *sinapsis*. Setiap terminal akson membengkak membentuk tonjolan sinapsis. Di dalam sitoplasma tonjolan sinapsis terdapat struktur kumpulan membran kecil berisi neurotransmitter; yang disebut *vesikula sinapsis*. Neuron yang berakhir pada tonjolan sinapsis disebut neuron *pra-sinapsis*. Membran ujung dendrit dari sel berikutnya yang membentuk sinapsis disebut *post-sinapsis*.

Bila impuls sampai pada ujung neuron, maka vesikula bergerak dan melebur dengan membran pra-sinapsis. Kemudian vesikula akan melepaskan *neurotransmitter* berupa asetilkolin. Neurotransmitter adalah suatu zat kimia yang dapat menyeberangkan impuls dari neuron pra-sinapsis ke post-sinapsis. Neurotransmitter ada bermacam-macam misalnya asetilkolin yang terdapat di seluruh tubuh, noradrenalin terdapat di sistem saraf simpatik, dan dopamin serta serotonin yang terdapat di otak. Asetilkolin kemudian berdifusi melewati celah sinapsis dan menempel pada reseptor yang terdapat pada membran *post-sinapsis*. Penempelan asetilkolin pada reseptor menimbulkan impuls pada sel saraf berikutnya. Bila asetilkolin sudah melaksanakan tugasnya maka akan diuraikan oleh enzim asetilkolinesterase yang dihasilkan oleh membran *post-sinapsis*.

Energi yang digunakan berasal dari hasil pemapasan sel yang dilakukan oleh mitokondria dalam sel saraf. Dengan adanya sianida maka ia juga akan mengintervensi metabolisme oksigen dengan memblokir sistem kunci enzim yaitu cytochrome oxidase. Enzim ini adalah enzim yang diperlukan pada mekanisme respirasi oleh rantai elektron transport yang berada di membran yang kemudian menghasilkan ATP dengan reaksi umum  $4 \text{Fe}^{2+}\text{-cytochrome } c + 8 \text{H}^+_{\text{in}} + \text{O}_2 \rightarrow 4 \text{Fe}^{3+}\text{-cytochrome } c + 2 \text{H}_2\text{O} + 4 \text{H}^+_{\text{out}}$  (Gambar. 7). Tanpa adanya enzim ini maka fungsi-fungsi neuron akan juga terganggu (<http://senyawa-kimia.blogspot.com>, 2010).



Gambar 7. Proses rantai transpor elektron pada mitokondria  
([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

## VI. Efek Lain Sianida

Penurunan fungsi sel neuron dapat mengurangi sintesa protein, dimana diperlukan oleh neuron untuk berfungsi secara normal. Jika tubuh sel mati, seluruh neuron juga akan mati. HCN dapat menyebabkan kematian atau hanya pada bagian kecil dari dendrit atau axon ketika sel bertahan tapi dengan menyusutan atau kehilangan seluruh fungsinya. Pada ikan ia akan kehilangan fungsi berenang sesaat, dan bila dalam dosis besar menyebabkan kematian (<http://www.eoearth.org/article/Neurotoxicity>, 2010). Hal ini disebabkan Oksigen yang terokspose menyebabkan pengurangan oksigen dalam tubuh ikan sehingga menyebabkan kadar oksigen di mitokondria sedikit. Sehingga membuat produksi ATP secara aerobic menjadi terbatas (Richards, 2009), akibatnya mengganggu respirasi dalam mitokondria guna menghasilkan enzim cytochrome oxidase yang tanpa enzim ini fungsi-fungsi neuron akan terganggu khususnya pada saraf pada metencephalon yang mengontrol kemampuan berenang dan penyeimbangan. Pada ikan Trout yang terokspose cyanida menyebabkan ikan tersebut kehilangan keseimbangan dan kemampuan kembali seperti semula (Herbert dan Merkens, 1952).

Penyebab yang paling umum dari kematian sel saraf dan glial adalah anoxia, yaitu kekurangan suplai oksigen ke sel. Anoxia dapat disebabkan kekurangan kemampuan darah untuk mengikat darah pada jaringan yang diakibatkan pengurangan sirkulasi atau dari ketidak mampuan sel memanfaatkan oksigen. Hidrogen sianida dapat menembus blood-brain barrier dan dengan cepat diambil oleh sel saraf dan sel glial. Bahan kimia ini menginterfensi metabolisme dan pemanfaatan oksigen oleh sel saraf dengan cara yang berbeda. Jenis anoxia ini dikenal sebagai histoxic anoxia. Neuron adalah sel yang paling sensitif pada tubuh yang kekurangan oksigen. Kadar oksigen yang rendah hanya untuk beberapa menit menyebabkan perubahan yang tidak dapat diperbaiki yang mengarah ke kematian neuron.



Pada goldfish (*Carassius auratus*) mempunyai toleran keadaan anoxia yang ekstrem. Pada ikan tersebut ditemukan terdapat “channel arrest” pada otak ikan yang berkontribusi menghasilkan ATP selama masa anoxia. Keseluruhan sel merekam potongan dari patch-clamp yang diambil dari telecephalon mengindikasikan bahwa reseptor *N*-methyl-d-aspartate (NMDA), pada reseptor ionotropic glutamate dan saluran  $Ca^{2+}$ , mengalami pengurangan 40-50% aktivitas selama 40 menit pada keadaan anoxia yang akut. Ini adalah bukti langsung adanya saluran yang beristirahat selama keadaan yang ditoleransi oleh ikan (Wilkie *et al*, 2008).

## VII. Kesimpulan

Ikan dan hewan air invertebrata sangat sensitif pada sianida yang terekspose bebas. Beberapa efek dari sianida adalah mengganggu kerja enzim. Sianida beracun karena mengintervensi metabolisme oksigen dengan memblok sistem kunci enzim yaitu cytochrome oxidase (metzler, 2001), dan juga memblok jalan enzim di hati (Solomonson, 1981) Tanpa adanya enzim ini maka fungsi-fungsi neuron akan juga terganggu.. Perubahan dasar yang berkaitan dengan toksin salah satunya yang disebabkan oleh HCN dibedakan pada tiga kategori yaitu sensor, motorik dan interneuronal. Hydrogen sianida masuk ke aliran darah ikan melalui insang dan usus, dan juga dengan cepat di distribusi oleh jaringan tubuh yang lain. HCN dapat menyebabkan kematian atau hanya pada bagian kecil dari dendrit atau axon ketika sel bertahan tapi dengan menyusutan atau kehilangan seluruh fungsinya. Pada ikan ia akan kehilangan fungsi berenang sesaat, dan bila dalam dosis besar menyebabkan kematian.

## Daftar Pustaka

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2006. *Toxicological Profile For Cyanide*. U.S. Department Of Health and Human Service. Public Health Service.
- Bettini Simone, Franco Ciani, Valeria Franceschini. 2006. *Recovery of the olfactory receptor neurons in the African Tilapia mariae following exposure to low copper level*. *Journal of Aquatic Toxicology*. [www.elsevier.com/locate/aquatox](http://www.elsevier.com/locate/aquatox). Vol. 76; 321–328.
- David Muniswamy. *et al*. 2008. *Impact of sodium cyanide on catalase activity in the freshwater exotic carp, Cyprinus carpio (Linnaeus)*. *Journal of Pesticide Biochemistry and Physiology*. [www.elsevier.com/locate/ypest](http://www.elsevier.com/locate/ypest). Vol. 92; 15–18.
- Delaney Mary A. dan Phillip H. Klesius. 2004. *Hypoxic conditions induce Hsp70 production in blood, brain and head kidney of juvenile Nile tilapia Oreochromis niloticus (L.)*. *Journal Of Aquacultur*. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com). Vol 236. Issues 1-4;633-644.

- Dorea Jose G. 2003. *Fish are central in the diet of Amazonian riparians: should we worry about their mercury concentrations*. Journal of Environmental Research. [www.elsevier.com/locate/envres](http://www.elsevier.com/locate/envres). Vol. 92; 232–244.
- Emily Monosson. Cell damage from toxicity and tissue repair. 2007. <http://www.eoearth.org/article/Neurotoxicity>. 23 January 2010. 11:54:21 AM.
- Fitzgibbon Q.P, A. Strawbridge dan R.S. Seymour. 2007. *Metabolic scope, swimming performance and the effects of hypoxia in the mulloway, *Argyrosomus japonicus* (Pisces: Sciaenidae)*. Journal Of Aquaculture. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com). Vol. 270, Issues 1-4; 358-368.
- Herbert. D. W. M. dan J. C. Merkens. 1952. *The Toxicity Of Potassium Cyanide To Trout*. The Water Pollution Research Laboratory, Watford, Herts.
- Hoar W.S, D.J Randall, editor. 1997. *Fish Physiology Volume IV Environmental Relations and Behavior*. New York. United States Of America; Academic Press, INC.
- Hoffman D.J, Barnett A. Rattner, G Allan Burton. Jr, John Cairn. Jr, Editor. 2003. *Handbook Of Ecotoxicology Second Edition*. United States Of America: Lewis Publishers.
- Lanno Roman P dan D.G. Dixon. 1996. *The Comparative Chronic Toxicity Of Thiocyanate and Cyanide To Rainbow Trout*. Journal Of Aquatic Toxicology. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com). Vol. 36; 177-187.
- Mohammed Khan dan Emily Monosson. .Neurotoxicity. 2008. [www.eoearth.org/article/Neurotoxicity](http://www.eoearth.org/article/Neurotoxicity). 23 January 2010. 11:39:39 AM.
- Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile For Cyanide. 2006. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental*. Medicine/Applied Toxicology Branch. U.S. Department Of Health and Human Services.
- Richards Jeffrey G. 2009. *Metabolic and Molecular Responses of Fish to Hypoxia [editorial]*. Fish Physiology. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com). Vol. 27: Pages 443-485.
- Sanusi H.S dan Sugeng Putranto. 2009. *Kimia Laut dan Pencemaran*. Bogor. Departement Ilmu Kelautan dan Teknologi Kelautan. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Institut Pertanian Bogor.
- Susan Kingsley. Metalsmith Magazine. Summer 2004. [www.ganoksin.com/borisat/directory/library/subject/68/1](http://www.ganoksin.com/borisat/directory/library/subject/68/1). 23 January 2010. 11:31:57 AM.

- Tierney Keith B. *et. al.* 2010. *Olfactory toxicity in fishes. Journal of Aquatic Toxicology.* www.elsevier.com/locate/aquatox. Vol. 96; 2–26.
- Thomas Yuill. Cells. 2008. <http://www.eoearth.org/article/Cells.htm>. 23 January 2010. 11:53:41 AM.
- Wikipedia. Electron transport chain. 2008. [http://en.wikipedia.org/wiki/Electron\\_transport\\_chain.htm](http://en.wikipedia.org/wiki/Electron_transport_chain.htm). 23 January 2010. 10:11:46 AM.
- Wikipedia. Cytochrome c oxidase. 2010. [http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome\\_c\\_oxidase.htm](http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_c_oxidase.htm). 23 January 2010. 10:10:13 AM.
- Wikipedia. Nervous system. 2010. [http://en.wikipedia.org/wiki/Nervous\\_system.htm](http://en.wikipedia.org/wiki/Nervous_system.htm). 23 January 2010. 10:04:52 AM.
- Wikipedia. Cyanide. 2010. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cynide.htm>. 18 Januari 2010. 10:33:51 AM.
- Wilkie Michael P, *et. al.* 2008. *Evidence of anoxia-induced channel arrest in the brain of the goldfish (Carassius auratus).* Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology. www.elsevier.com. Vol 148, Issue 4; 355-362.
- Zakky amarullah. 2009. *Mekanisme Penghantar Impuls.* <http://senyawa-kimia.blogspot.com/search/label/mekanisme-penghantar-impuls.html>. 23 January 2010. 2:12:01 PM.