

EFEKTIVITAS PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* Linn) PADA MENCIT (*Mus musculus*) INFERTIL TERHADAP KADAR LUTEINIZING HORMONE (LH) DAN JUMLAH CORPUS LUTEUM (CL)

Yanita Mutiaraning Viastika ^{1*)}, Citopartusi Margaluna Purnama Tjahjani ¹⁾, Sari Eko Tuswati ¹⁾

¹ Fakultas Peternakan Universitas Wijayakusuma Purwokerto
Koresponensi email : ymvveteriner@gmail.co

Abstrak

Infertilitas dapat menyebabkan gangguan sekresi hormon reproduksi, salah satunya adalah *Luteinizing Hormone* (LH). Gangguan sekresi LH akan menyebabkan gangguan pada proses ovulasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Linn) dapat menurunkan kadar LH dan meningkatkan jumlah *corpus luteum*. Mencit dibagi menjadi empat kelompok perlakuan, P0 sebagai kontrol negatif (mencit normal), P1 sebagai kontrol positif (mencit infertil), P2 dan P3 mencit infertil yang diberi minyak buah merah dengan dosis 0.05 ml dan 0.1 ml selama 14 hari. Kemudian kadar LH diukur menggunakan Elisa. Jumlah *corpus luteum* dihitung pada preparat histopatologi dari ovarium mencit dengan pewarnaan HE. Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar LH dan peningkatan jumlah CL setelah pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Linn).

Kata kunci: minyak buah merah, LH, Corpus Luteum

Abstract

Infertility can cause reproductive hormone secretion, one of which is *Luteinizing Hormone* (LH). LH secretion disorders will cause interference on the process of ovulation. The purpose of this research was to know the effectiveness of giving red fruit oil (*Pandanus conoideus* Linn) can decrease the levels of LH and increase the number of *corpus luteum*. The mice were grouped into four groups, that are P0 as negative control (normal mice), P1 as positive control (infertile mice), P2 and P3 infertile mice respectively given a dose of 0.05 ml and 0.1 ml red fruit oil for 14 days. After treatment, blood serum LH was measured using Elisa. Number of *corpus luteum* were counted from HE stained histopathological preparation of the mice ovaries. Results showed decrease in serum LH and increase in CL number after the administration of red fruit (*Pandanus conoideus* Linn) oil.

Key words: red fruit oil, LH, Corpus Luteum

PENDAHULUAN

Reproduksi adalah kemampuan makhluk hidup untuk menghasilkan keturunan yang baru. Kemampuan reproduksi dipengaruhi oleh faktor genetik, pakan dan lingkungan (Echterkamp *et al.*, 2007). Gangguan proses reproduksi dapat menyebabkan kemajiran pada ternak, baik pada ternak betina maupun jantan. Kemajiran yaitu proses reproduksi yang tidak

berjalan secara normal. Kemajiran dikategorikan menjadi infertilitas (kemajiran sementara) dan sterilitas (kemajiran permanen). Infertilitas pada ternak banyak terjadi dan umumnya dapat diobati sehingga proses reproduksi dapat berjalan kembali dan apabila tidak ditangani dengan baik akan terjadi sterilitas (kemajiran permanen) (Hariadi dkk., 2011).

Gangguan hormonal merupakan salah satu penyebab yang mengakibatkan infertilitas. Ketidakseimbangan hormon akan mengganggu siklus reproduksi. Gangguan reproduksi karena ketidakseimbangan hormon dapat terjadi pada setiap fase birahi dengan gejala klinis anestrus, nymphomani (birahi berulang), birahi tenang (silent estrus) dan birahi pendek (Hariadi dkk., 2011).

Luteinizing Hormone (LH) adalah salah satu hormon yang berperan penting dalam proses reproduksi dan dalam proses ovulasi folikel yang telah masak (Partodiharjo, 1987). LH bersama-sama dengan FSH merangsang pematangan folikel dan sekresi estrogen, LH menyebabkan terjadinya ovulasi (Wildan, 1987). Kegagalan pematangan folikel akan menyebabkan folikel mengalami luteinisasi sebagai akibat peningkatan kadar LH. Peningkatan produksi androgen dapat menyebabkan terganggunya folikulogenesis dan tidak terjadi ovulasi (Samsulhadi, 2002).

Indonesia sebagai negara tropis memiliki keanekaragaman tumbuhan yang tinggi, diantaranya adalah tumbuhan yang dapat digunakan untuk obat. Budaya yang berkaitan dengan pemanfaatan alam khususnya pemeliharaan kesehatan dan pengobatan penyakit lebih banyak menggunakan tumbuhan. Hal ini didukung oleh melimpahnya berbagai flora yang berkhasiat di tanah air kita (Soedibyo, 1998).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Linn) sebagai salah satu tanaman obat memiliki prospek yang baik untuk

dikembangkan. Salah satu alasan pengembangannya adalah kandungan bahan aktifnya yang beragam dan cukup tinggi sehingga mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit (Febrina dkk., 2007). Buah merah dikenal sebagai tanaman asli Papua yang mengandung zat gizi yang sangat potensial diantaranya asam lemak tidak jenuh yang didominasi oleh omega-3, omega-6 dan omega-9. Kandungan karotenoid dan tokoferol dalam buah merah bersifat aktif yang dikenal sebagai senyawa antioksidan yang dapat mencegah berbagai penyakit (Untari, 2008). Buah merah juga diduga dapat mengatasi masalah reproduksi. Banyak peneliti yang mulai melirik untuk meneliti buah merah lebih lanjut. Akan tetapi belum banyak informasi dalam jurnal-jurnal ilmiah mengenai efektivitas buah merah tersebut terhadap organ reproduksi.

Untuk membuktikan secara ilmiah, berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis bermaksud untuk melakukan penelitian mengenai efektivitas pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Linn) pada mencit (*Mus musculus*) infertil terhadap kadar *Luteinizing Hormone* (LH) dan jumlah *corpus luteum* (CL).

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap. Populasi dalam penelitian ini menggunakan mencit (*Mus musculus*) betina sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan dan enam kali ulangan. Kelompok

P0 sebagai kontrol negatif menggunakan mencit normal sedangkan pada kelompok P1, P2 dan P3 menggunakan mencit infertil. Pada kelompok P2 diberi minyak buah merah dengan dosis 0,05 ml per oral selama 14 hari, sedangkan kelompok P3 diberi minyak buah merah dengan dosis 0,1 ml per oral selama 14 hari. Tahap berikutnya adalah pengambilan serum darah untuk ELISA dan histologi ovarium dengan pewarnaan HE.

Perhitungan kadar LH melalui ELISA dan jumlah *corpus luteum* dihitung dalam tiap perlakuan menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) yang diproses menggunakan program SPSS (Statistical Programs For Social Scientific) IBM SPSS Statistic 2 dan perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pada kelompok perlakuan yang diberi minyak buah merah menunjukkan penurunan kadar LH P2 (28.84 ng/ml), P3 (33.75 ng/ml) dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian minyak buah merah dengan kadar LH P1 (2384.96 ng/ml). Tingginya kadar LH pada mencit infertil sejalan dengan penelitian Rebar *et al.*, (1976) ditemukan tingginya rilis LH dan rendahnya sekresi FSH pada kebanyakan ovarium polikistik.

Menurut Lobo (1996), peningkatan kadar testosteron dalam darah akan menyebabkan ratio FSH/LH terganggu dan bila kondisi ini dibiarkan tanpa penanganan

segera, akan menyebabkan sistik/kista pada ovarium. Hal ini terjadi karena adanya hubungan umpan balik mekanisme dengan kadar estrogen yang selalu tinggi sehingga tidak pernah terjadi kenaikan terhadap kadar FSH. Kenaikan kadar LH merangsang sintesa androgen, sedangkan peningkatan kadar androstenedion di perifer diubah menjadi estron. Kenaikan kadar estron akan menekan sekresi Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) di hati, sedangkan kadar testosteron dan estradiol bebas meningkat. Kenaikan kadar estron dan estradiol akan memberikan umpan balik positif terhadap LH, sehingga kadar LH lebih meningkat lagi sedangkan kadar FSH tetap rendah tetapi masih terjadi pertumbuhan folikel, akibatnya terjadi penumpukan folikel kecil berjajar tetapi tidak membesar dan tidak ovulasi.

Peningkatan kadar androgen di dalam darah (hiperandrogenemia) akan mengganggu gonadostat di hipotalamus dan menekan GnRH. Akibatnya adalah terganggunya perkembangan seksual dan terjadinya penekanan langsung terhadap gonadotropin baik pada tingkat hipotalamus maupun pada hipofisa. Dalam hal ini LH lebih jelas dipengaruhi daripada FSH. Ini berarti bahwa peningkatan androgen yang beredar dalam darah mengganggu keserasian poros hipotalamus-hipofisa-ovarium (Lachelin, 1991).

Fluktuasi jangka panjang dari gonadotropin meningkat pada LH dan relatif stabil untuk FSH. Tidak jarang besarnya fluktuasi LH menyerupai pertengahan puncak LH. Peningkatan LH secara signifikan lebih

besar pada kasus infertil daripada yang normal (Rebar *et al.*, 1976).

Telah ditegaskan bahwa estrogen diperlukan untuk pertumbuhan folikuler normal (Dupont *et al.*, 2000). Menariknya, perubahan dalam ekspresi ESR1 dan ESR2 telah ditunjukkan pada pasien dengan ovarium polikistik (Jakimiuk *et al.*, 2002). Hal ini yang kemungkinan terjadi pada kasus infertil yaitu terjadi perubahan ekspresi pada ikatan reseptor estrogennya.

Soderlund *et al.*, (2005) menyatakan bahwa paparan kronis tingginya kadar LH, karena kekurangan aromatase, menentukan perkembangan kista ovarium. Biosintesis estrogen dari androgen dikatalisis oleh mikrosomal enzimatis kompleks bernama aromatase, yang terdiri dari aromatase sitokrom P450 spesifik (P450arom) dan NADPH sitokrom P450 reduktase. Aromatase mengkatalisis aromatisasi pada tiga substrat: androstenedion, testosteron dan 16- α -hydroxy-androstenedion. P450arom dikodekan oleh gen CYP19 yang terletak pada kromosom 15p21.1. Gen yang besar ini terdiri dari sembilan ekson coding (ekson II - X) dan tujuh promotor spesifik jaringan yang terkait dengan spesifik ekson I (Sebastian dan Bulun, 2001); ekspresi dalam ovarium menggunakan proksimal promotor II yang diatur terutama oleh cAMP dan hasil penerjemahan protein sama dengan jaringan lain (Plasenta, otak, otot, tulang, dll).

Hipersekresi LH adalah kunci dari ovarium polikistik. Ekspresi yang berlebihan dari subunit LH β mengungkapkan bahwa berlanjutnya peningkatan kadar LH

menyebabkan infertilitas, anovulasi, tingginya kadar estrogen dan testosteron, serta ovarium polikistik (Walters *et al.*, 2012).

Mencit betina infertil dalam kelompok yang diberi 0,05 dan 0,1 ml minyak buah merah menunjukkan progres kembalinya kadar LH pada siklus normalnya. Manfaat yang diambil yang terkandung dalam minyak buah merah dalam penelitian ini adalah kandungan betakaroten dan tokoferol yang jumlahnya paling banyak terdapat dalam minyak buah merah.

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa betakaroten berperan dalam sistem reproduksi (Kawashima *et al.*, 2009). Pada ovarium polikistik terjadi gangguan pada reseptor LH sehingga terjadi peningkatan kadar LH pada kasus infertil. Akan tetapi, setelah diberikan terapi minyak buah merah yang akhirnya mengembalikan pada siklus yang normal.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Meza-Herrera *et al.*, (2012) bahwa betakaroten dapat mengaktifkan neuron GnRH yang berperan di dalam ovarium dengan meningkatkan ikatan antar reseptor. Selain betakaroten, tokoferol dalam buah merah dapat merangsang hipofisa anterior untuk mensekresi LH sehingga dapat mempengaruhi kadar LH menjadi *surge* yang menyebabkan ovulasi. Tokoferol yang diserap dalam tubuh akan ditransfer menuju target organ yaitu ovarium. Tokoferol mampu melindungi sel telur dari kerusakan oksidatif. Tokoferol dalam buah merah merupakan bagian dari vitamin E yang dapat menstimulasi proses steroidogenesis dan

merangsang kelenjar hipofisa anterior untuk mensekresi hormon steroid dan menginisiasi terjadinya folikulogenesis (El Shahat dan Monem, 2011). Hal ini dapat membuktikan bahwa minyak buah merah dengan kandungan tokoferol dan betakaroten yang tinggi dapat memperbaiki permasalahan mencit yang infertil.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pada kelompok perlakuan yang diberi minyak buah merah menunjukkan peningkatan jumlah CL pada P2 (6.00), P3 (7.83) dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian minyak buah merah dengan jumlah CL P1 (4.67).

CL pada kasus infertil tetap ditemukan meskipun jumlahnya lebih sedikit jika dibandingkan dengan yang normal. Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa tidak terdapat CL pada kasus ovarium polikistik. Akan tetapi dalam penelitian ini CL tetap hadir. CL dari kebuntingan terdapat pada semua spesies. CL dari induksi ovulasi tidak terdapat pada kelinci, musang, kucing, dll. CL yang muncul pada saat laktasi terdapat pada spesies yang mengalami ovulasi setelah partus, sedangkan CL pseudopregnancy tidak terdapat pada primata. Hanya pada hewan pengerat saja seperti tikus dan mencit, semua jenis CL dapat dideteksi (Homburg, 2009).

Hasil pengamatan CL pada kasus infertil tampak terjadi peningkatan vaskularisasi pembuluh darah di sekitar CL. Hal ini berkaitan dengan penelitian Morales *et al.*, (2000) bahwa jika vaskularisasi pada ovarium polikistik dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah,

akan terjadi perdarahan di dalam dan sekitar CL dalam jaringan luteal pada ovarium polikistik lebih besar dari ovarium normal. Selain itu menurut Morales bahwa terjadi perdarahan besar yang memenuhi rongga luteal untuk regresi CL ke korpus albican dan meningkatnya jumlah korpus albican yang ditemukan pada ovarium polikistik.

CL pada kelompok mencit betina infertil jumlahnya sangat rendah. Hal ini sejalan dengan penelitian Soderlund *et al.*, (2005) ovarium polikistik adalah gangguan abnormal pada target gen CYP19. Gangguan dari gen CYP19, besarnya folikel kistik hemoragik telah diamati. Hal ini menunjukkan bahwa paparan kronis tingginya abnormalitas kadar LH, karena kekurangan aromatase, menentukan perkembangan kista ovarium pada hewan pengerat.

Rendahnya jumlah CL yang hadir pada kasus infertil juga dijelaskan dalam penelitian Walters *et al.*, (2012) bahwa hipersekresi SERPINE1 merupakan gangguan reproduksi pada pasien dengan ovarium polikistik. Beberapa studi telah mendukung hubungan antara elevasi dalam plasma plasminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) [Simbol resmi SERPINE1] dan PCOS. SERPINE1 adalah anggota superfamili dari inhibitor serin protease dan mencegah aktivasi plasminogen dengan menginhibisi aktivator plasminogen. SERPINE1 adalah pusat inhibitor dari aktivator jaringan plasminogen yang memediasi fibrinolisis dan urokinase (uPA), yang berperan dalam aktivasi plasminogen sel permukaan.

Hipersekresi SERPINE1 pada manusia dan tikus menyebabkan perubahan dalam struktur ovarium termasuk pengurangan jumlah CL, menebalnya tunika albuginea dan adanya kista dengan lapisan sel granulosa yang tipis.

Penambahan betakaroten dapat menyebabkan ovulasi, hal ini akan memperbaiki status reproduksi. Betakaroten penting untuk memberikan sinyal molekul secara langsung untuk menstimulasi fungsi ovarium. Pertama betakaroten dapat menstimulasi sumbu hipotalamus-hipofisa-gonad dengan cara membantu mengaktifasi neuron GnRH meningkat sehingga memicu hipofisa anterior untuk memproduksi hormon gonadotropin (FSH dan LH) meningkat. Kedua betakaroten dapat secara langsung berperan di dalam ovarium dengan meningkatkan ikatan antara reseptor dan hormon sehingga dapat berdampak lebih besar pada pertumbuhan CL (Meza-Herrera *et al.*, 2012). Menurut Katzung (2002) LH berfungsi untuk menginduksi ovulasi dan menginduksi CL dalam fase luteal untuk menghasilkan progesteron.

Betakaroten yang berperan dalam sistem reproduksi adalah dalam bentuk retinol pada mencit (Almatsier, 2010). Pembentukan dan perkembangan sel telur membutuhkan retinol. Betakaroten pada mukosa usus diserap dalam bentuk retinol. Retinol akan berikatan dengan RBP (Retinol Binding Protein) agar dapat didistribusikan menuju target organ dalam hal ini adalah CL (McDowell, 2000). Pemberian betakaroten memberikan dampak yang positif yaitu

membantu pembentukan dan pertumbuhan folikel dan CL (Schweitzer, 2006).

Tokoferol yang diserap dalam tubuh akan ditransfer menuju target organ yaitu ovarium. Tokoferol mampu melindungi sel telur dari kerusakan oksidatif. Tokoferol dalam buah merah merupakan bagian dari vitamin E yang dapat menstimulasi proses steroidogenesis dan merangsang kelenjar hipofisa anterior untuk mensekresi hormon steroid dan menginisiasi terjadinya folikulogenesis (El Shahat dan Monem, 2011). Hal ini dapat membuktikan bahwa minyak buah merah dengan kandungan tokoferol dan betakaroten yang tinggi dapat memperbaiki permasalahan mencit yang infertil.

KESIMPULAN

Pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Linn) dapat menurunkan kadar *Luteinizing Hormone* (LH) pada mencit (*Mus musculus*) infertil. Pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Linn) dapat meningkatkan jumlah *Corpus Luteum* (CL) pada mencit (*Mus musculus*) infertil.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S. 2010. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Dupont, S., Krust, A., Gansmuller, A., Dierich A., Chambon, P and Mark, M. 2000. Effect of Single and Compound Knockouts of Estrogen Receptors α (ER α) and β (ER β) on Mouse

- Reproductive Phenotypes. Development Journal. 127:4277-4291.
- Echternkamp, S.E., Cushman, R.A., Allan, M.F., Thallman, R.M and Gregory, K.E., 2007. Effect of Ovulation Rate and Fetal Number On Fertility In Twin Producing Cattle. Journal of Animal Science. 85:3228-3238.
- El-Shahat K, Monem UMA. 2011. Effect of Dietary Supplementation with Vitamin E and/or Selenium on Metabolic and Reproductive Performance of Egyptian Baladi Ewes Under Subtropical Conditions. World Applied Sciences Journal. 12(9):1492-1499.
- Febrina, E., Dolih, G dan Taofik, R. 2007. Formulasi Sediaan Emulsi Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk) Sebagai Produk Antioksidan Alami. Penelitian Peneliti Muda. Fakultas Farmasi. Universitas Padjadjaran.
- Hariadi, S.H., Wurlina, H.A., Hermadi, B., Utomo, Rimayanti, I.N., Triana dan H. Ratnani. 2011. Ilmu Kemajiran pada Ternak. Airlangga University Press. Surabaya.
- Homburg, R. 2009. Androgen Circle of Polycystic Ovary Syndrome. Human Reproduction Journal. Oxford University Press. 24(7):1548- 1555.
- Jakimiuk, A.J, Weitsman, S.R., Yen, H.W., Bogusiewicz, M and Magoffin, D.A. 2002. Estrogen Receptor Alpha and Beta Expression in Theca and Granulosa Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Endocrinology Metabolic Journal. 87:5532-5538.
- Katzung, G.B. 2002. Farmakologi Dasar dan Klinik. Salemba Medika. Jakarta.
- Kawashima, C., Kida, Schweigert and Miyamoto. 2009. Relationship Between Plasma Betacaroten Concentration During Peripartum Period and Ovulation in the First Follicular Wave Postpartum in Dairy Cows. Anim. Repro. Sci. 111:105-111.
- Lachelin, G.C. 1991. Introduction to Clinical Reproductive Endocrinology. Butterworth Heinemann Ltd. Great Britain at the University Press. Cambridge.
- Lobo, R.A. 1996. Unifying Concept for Polycystic Ovary Syndrome. In: Chang RJ Polycystic Ovary Syndrome. Serono Symposia USA Inc. Massachussets. 334.
- McDowell, L.R. 2000. Vitamins in Animal and Human Nutrition. Iowa State University Press.
- Meza-Herreraa, C.A., Vargas-Beltrana, F., Hector, P., Vergara-Hernandez, Macias-Cruz, U., Avendano-Reyes, L., Rodriguez-Martinez, R., Arellano-Rodriguez, G., Francisc, G and Veliz-Derasc. 2012. Betacarotene Supplementation Increases Ovulation Rate Without an Increment in LH

- Secretion in Cyclic Goats. Regional University Unit on Arid Lands, Bermejillo, Durango. Mexico.
- Morales, C., Garcia-Pardo, L., Reymundo, C., Bellido, C., Sanchez-Criado, J.E. and Gaytan, F. 2000. Different Patterns of Structural Luteolysis in the Human Corpus Luteum of Menstruation. *European Society of Human Reproduction and Embryology*. 15(10):2119-2128.
- Partodihardjo, S. 1987. Ilmu Reproduksi Hewan. Cetakan ke 2. Mutiara Sumber Swadaya. Jakarta.
- Rebar, R., Judd, H.L., Yen, S.S.C., Rakoff, J., Vandenberg, G and Naftolin, F. 1976. Characterization of the Inappropriate Gonadotropin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. 57:1320-1329.
- Samsulhadi. 2002. Obesitas dan Kesehatan Reproduksi Wanita (Aplikasi Klinis Berbasis Molekuler) dalam Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahyo Ari, Tandra A. *National Obesity Symposium I*. 75-83.
- Sebastian, S and Bulun, S.E. 2001. A Highly Complex Organization of the Regulatory Region of the Human CYP19 (Aromatase) Gene Revealed by the Human Genome Project. *Clinical Endocrinology Metabolic Journal*. 86:4600 – 4602.
- Schweigert, F. 2006. Beta Carotene's in. *Feed Mix*. 12(1). www.agriworld.nl. [18 Juni 2016].
- Soderlund, D., Canto1, P., Carranza-Lira, S and Me'ndez, J.P. 2005. No Evidence of Mutations in the P450 Aromatase Gene in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction Journal*. 20(4):965-969.
- Soedibyo, M. 1998. Alam Sumber Kesehatan Manfaat & Kegunaan. Balai Pustaka. Jakarta.
- Untari. 2008. Formulasi Selai Dari Pasta Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk). *Jurnal Agricola*. Universitas Musamus Merauke. 1(1):1.
- Walters, K.A., Allan, C.M and Handelsman, D.J. 2012. Rodent Models for Human Polycystic Ovary Syndrome. *Biology of Reproduction of Reproduction Journal*. 86(5):1-12.
- Wildan, Y. 1987. *Biologi Modern*. Pengantar Biologi. Tarsito. Bandung.