

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NANAS MUDA
(*Ananas comosus*) TERHADAP JUMLAH FETUS
Studi Eksperimen Pada Mencit Hamil (*Mus musculus L*)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Novenda Salma Orchita

30101900145

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NANAS MUDA
(*Ananas comosus*) TERHADAP JUMLAH FETUS Studi
Eksperimen Pada Mencit Hamil (*Mus musculus L*)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Novenda Salma Orchita

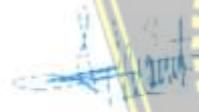
30101900145

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 16 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

Anggota Tim Penguji,


Drs. Israhnanto Isradji MSi


dr. Yulice Soraya Sp. OG

Pembimbing II,


dr. Ika Rosdiana Sp.KFR


dr. Pujiati Abbas Sp. A

Semarang, 1 April 2023
Fakultas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr.dr.II.Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SII

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Novenda Salma Orchita

NIM : 30101900145

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NANAS MUDA
(*Ananas comosus*) TERHADAP JUMLAH FETUS Studi Eksperimen Pada
Mencit Hamil (*Mus musculus L*)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 9 Maret 2023
Yang menyatakan,



Novenda Salma Orchita

PRAKATA

Assalamu'alaikum wr. wb.

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugrah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NANAS MUDA (*Ananas commosus*) TERHADAP JUMLAH FETUS Studi Eksperimen Pada Mencit Hamil (*Mus musculus L*)”** dengan tepat waktu. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari doa, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Drs. Israhnanto Isradji, Msi. selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Ika Rosdiana Sp, KFR selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran, dan dorongan sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
3. dr. Yulice Soraya Sp. OG selaku Dosen Penguji I dan Dr. dr. Hj. Pujiati Abbas Sp, A selaku Dosen Penguji II yang telah meluangkan waktu, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan masukan dalam skripsi ini.
4. Kedua orang tua yang saya sayangi dan saya cintai Bapak R. Edi Wibowo Hestu Nugroho dan Ibu Endang Rahmawati, serta keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, serta dukungan moral, dan spiritual selama

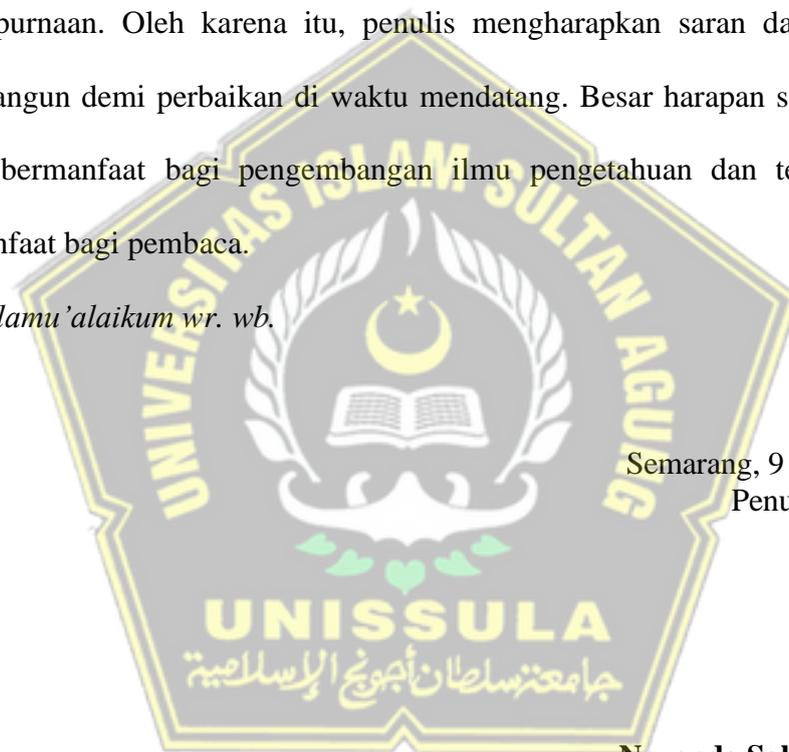
penyusunan skripsi ini.

5. Teman-teman saya dan VORTICOSA angkatan 2019 FK Unissula yang sudah memberikan dukungan serta semangat dalam pengerjaan skripsi ini.
6. Serta pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung ataupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi perbaikan di waktu mendatang. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Semarang, 9 Maret 2023
Penulis,



Novenda Salma Orchita

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Jumlah Mencit.....	6
2.1.1. Jumlah Fetus Mencit.....	6
2.1.2. Pengertian Mencit.....	8
2.1.3. Uterus pada Mencit.....	9
2.1.4. Fase siklus Estrus.....	10
2.1.5. Proses Kehamilan.....	12
2.1.6. Embriologi Mencit.....	13
2.1.7. Implantasi Pada Mencit.....	14
2.2. Keguguran.....	14

2.2.1.	Definisi Keguguran	14
2.2.2.	Keguguran pada Hewan	15
2.2.3.	Tanda-Tanda Keguguran	15
2.3.	Tinjauan Umum Buah Nanas	16
2.3.1.	Buah Nanas	16
2.3.2.	Buah Nanas Muda	17
2.3.3.	Manfaat dan Kandungan Buah Nanas	17
2.3.4.	Enzim Bromelin	20
2.4.	Ekstrak Buah Nanas Muda	23
2.5.	Hubungan Ekstrak Nanas Muda dengan Jumlah Fetus	24
2.6.	Kerangka Teori	26
2.7.	Kerangka Konsep	27
2.8.	Hipotesis	27
BAB III METODE PENELITIAN		28
3.1.	Jenis Penelitian	28
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	28
3.2.1.	Variabel	28
3.2.2.	Definisi Operasional	28
3.3.	Populasi dan Sampel	29
3.3.1.	Populasi	29
3.3.2.	Sampel	29
3.3.3.	Kriteria Sampel	30
3.4.	Alat dan Bahan Penelitian	30
3.4.1.	Alat Penelitian	30
3.4.2.	Bahan	31
3.5.	Cara Penelitian	31
3.5.1.	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	31
3.5.2.	Cara Pembuatan Ekstrak Buah Nanas Muda	32
3.5.3.	Cara Memberikan Ekstrak Buah Nanas Muda Dengan Sonde	32
3.5.4.	Prosedur Penelitian	33
3.5.5.	Persiapan Hewan Percobaan	35

3.5.6. Pemberian Perlakuan.....	35
3.6. Alur Penelitian.....	37
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.7.1. Tempat penelitian.....	38
3.7.2. Waktu Penelitian.....	38
3.8. Analisa Hasil.....	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	39
4.1. Hasil Penelitian.....	39
4.2. Pembahasan.....	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1. Kesimpulan.....	45
5.2. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN.....	49



DAFTAR SINGKATAN

PGHS-2	: <i>Prostaglandin H Synthase2</i>
PGF2a	: <i>Prostaglandin F2-alfa</i>
PGE 2	: <i>Prostaglandin E2</i>
GRH	: <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
ICM	: <i>Inner Cell Mass</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	<i>Vaginal Plug</i> pada Mencit	12
Gambar 2.2.	Mekanisme Bromelin	22
Gambar 2.3.	Kerangka Teori.....	26
Gambar 2.4.	Kerangka Konsep	27
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	37
Gambar 4.1.	Tampilan Foto Uterus Dan Bekas Implantasi (Gambar yang Diberi Panah Merupakan Bekas Implantasi).....	42



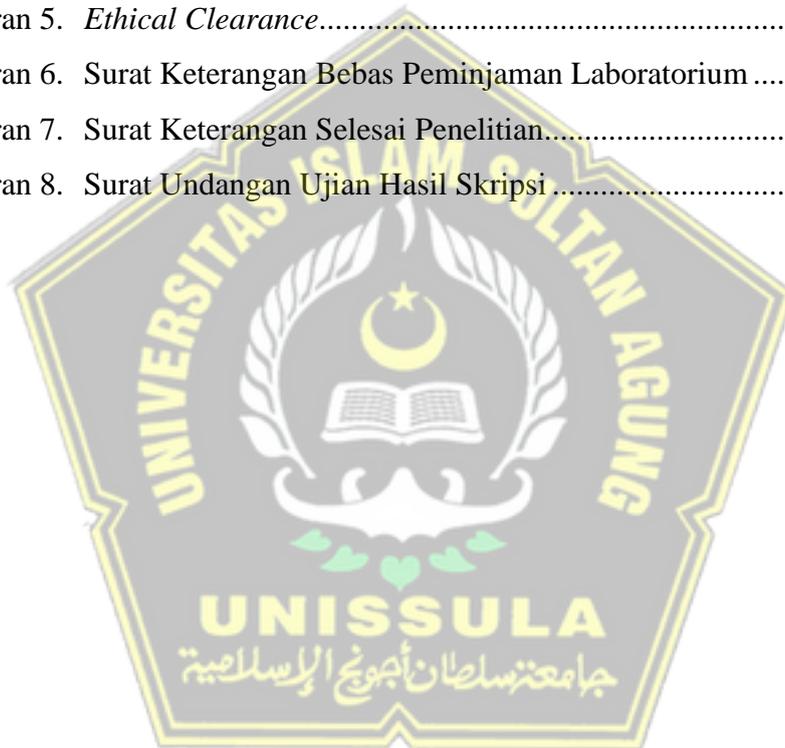
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Komponen zat gizi dalam 100 gram.....	19
Tabel 4.1. Jumlah Fetus Antar Kelompok Perlakuan	40
Tabel 4.2. Hasil Uji Analisis Normalitas, Homogenitas, <i>One Way Anova</i>	41
Tabel 4.3. Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> terhadap Jumlah Fetus	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Deskripsi data jumlah fetus antar kelompok.....	49
Lampiran 2. Hasil analisis normalitas distribusi data dan homogenitas varian data dengan uji <i>Shapiro-Wilk</i> dan <i>Levene Test</i>	51
Lampiran 3. Hasil analisis deskriptif dan signifikansi perbedaan morfometri fetus dengan uji <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc LSD</i>	52
Lampiran 4. Proses Penelitian	53
Lampiran 5. <i>Ethical Clearance</i>	54
Lampiran 6. Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium	55
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	56
Lampiran 8. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi	57



INTISARI

Latar Belakang Nanas (*Ananas comosus*) mengandung enzim bromelain yang mempunyai sifat meningkatkan kontraksi uterus, mempengaruhi respon gangguan pertumbuhan, malformasi hingga kematian intrauterin.

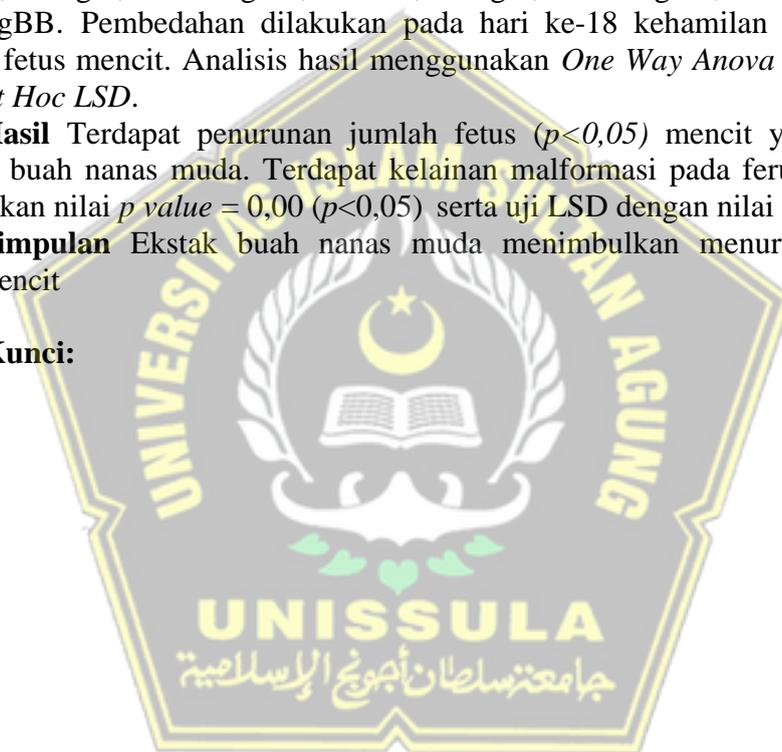
Tujuan Penelitian Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap penurunan jumlah fetus pada mencit hamil.

Metode Penelitian metode yang digunakan eksperimental. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, tiap kelompok 6 ekor mencit. Ekstrak buah nanas muda diberikan per oral dengan dosis 0,02 mg/0,1 ml/10 gBB, dosis 0,04 mg/0,1 ml/10 gBB, dosis 0,08 mg/0,1 ml/10 gBB. Pembedahan dilakukan pada hari ke-18 kehamilan lalu dianalisis jumlah fetus mencit. Analisis hasil menggunakan *One Way Anova* ($p < 0,05$) serta uji *Post Hoc LSD*.

Hasil Terdapat penurunan jumlah fetus ($p < 0,05$) mencit yang diberikan ekstrak buah nanas muda. Terdapat kelainan malformasi pada ferus mencit. Uji didapatkan nilai *p value* = 0,00 ($p < 0,05$) serta uji LSD dengan nilai ($p < 0,05$).

Simpulan Ekstak buah nanas muda menimbulkan menurunnya jumlah fetus mencit

Kata Kunci:



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kehamilan ditentukan Embrio tahap blastokista merupakan tahap yang paling rentan dalam perkembangan embrio. Pada tahapan ini, embrio belum mengalami implantasi. Bagian *Inner Cell Mass* (ICM) merupakan bagian pada embrio tahap blastokista yang paling rentan terhadap suatu teratogen (Kola & Folb, 2015). Apabila perkembangan embrio dalam masa sebelum implantasi terdapat faktor dari senyawa toksik, maka dapat mengakibatkan embrio mengalami kecacatan hingga kematian tergantung dari derajat terpaparnya senyawa toksik tersebut (Nagao, 1986 dalam Priyandoko, 2015). Buah nanas (*Ananas comosus*) banyak mengandung zat gizi antara lain vitamin A, kalsium, fosfor, magnesium, besi, natrium, kalium, dekstroza, sukrosa (gula tebu), serta enzim bromelin (bromelain) yang merupakan 95%- campuran protease sistein, yang dapat menghidrolisis protein (proteolisis) dan tahan terhadap panas. Selama ini buah nanas muda dianggap dapat mencegah kehamilan sehingga sering digunakan untuk mengatasi haid yang terlambat dan berpotensi sebagai abortivum (Setyawati & Yulihastuti, 2011).

Ekstrak buah nanas muda banyak mengandung enzim bromelin. Bromelin merupakan unsur pokok dari nanas yang penting dan berguna dalam bidang farmasi dan makanan. Fungsi bromelin mirip dengan papain dan fisin, sebagai pemecah protein. Enzim bromelin sering pula

dimanfaatkan sebagai bahan kontrasepsi KB untuk memperjarang kehamilan. Akan tetapi, sampai saat ini belum ada penelitian klinis yang membuktikan hal tersebut. Menurut penelitian Silaban dan Rahmanisa, (2016) yang dilakukan terhadap mencit hamil menunjukkan aktivitas enzim bromelin pada ekstrak buah nanas muda bersifat teratogenik pada fetus. Enzim bromelin dapat menyebabkan kelainan pembentukan organ secara morfologi dan menimbulkan pendarahan. Menurut penelitian muloto bahwa pemberian ekstrak nanas sebanyak 0,2 ml pada hewan coba mencit dapat menyebabkan kematian fetus pada umur kehamilan 2-4 hari yang didasari akibat adanya kontraksi rahim (Muflihah, 2019).

Banyak varietas nanas (Pineapple, *Ananas comosus* L) yang termasuk dalam family bromeliaceae mengandung enzim proteolitik yang disebut bromelin. Enzim ini menguraikan protein dengan jalan memutuskan ikatan peptida dan menghasilkan protein yang lebih sederhana. Enzim bromelin terdapat dalam semua jaringan tanaman nanas. Sekitar setengah dari protein dalam nanas mengandung protease bromelin. Di antara berbagai jenis buah, nanas merupakan sumber protease dengan konsentrasi tinggi dalam buah yang masak. Bromelin telah diketahui fungsinya semenjak 1876. Bromelin mulai diperkenalkan sebagai agen terapi dimulai dari tahun 1957, oleh heinicke dan Gortner saat menemukan konsentrasi bromelin yang tinggi pada stem nanas. Komponen utama dari protease bromelin adalah fraksi proteolitik sulfhidril. Selain itu juga terdiri dari peroksidase, asam fosfat dan beberapa inhibitor protease lainnya. Aktivitas enzim bromelin dipengaruhi

oleh kematangan buah, pH, konsentrasi dan waktu. Aktivitas bromelin buah nanas muda yang berumur 1,5 bulan – 2,5 bulan lebih tinggi daripada buah yang tua yang berumur 6 bulan. Buah yang masak menunjukkan pH 3,0-3,5 dan pada suasana asam, enzim bromelin terdenaturasi dan mengalami perubahan konformasi struktur sehingga keaktifannya berkurang (Setyawati & Yulihastuti, 2011).

Nanas diduga dapat berpengaruh buruk pada masa kehamilan karena dapat mengganggu kehamilan yaitu persalinan premature hingga abortus. Ekstrak buah nanas muda banyak mengandung enzim bromelin. Bromelin merupakan unsur pokok dari nanas yang penting dan berguna dalam bidang farmasi dan makanan. Fungsi bromelin mirip dengan papain dan fisin, sebagai pemecah protein. Enzim bromelin

sering pula dimanfaatkan sebagai bahan kontrasepsi KB untuk memperjarang kehamilan (Silaban & Rahmanisa, 2016). Oleh karena itu, diduga jika mengkonsumsi buah nanas, terutama nanas muda oleh ibu yang hamil dapat mempengaruhi kontraksi pada uterus. Ditinjau dari beberapa penelitian bahwa nanas adalah salah satu tanaman yang dipercaya mempunyai pengaruh terhadap kehamilan serta persalinan. Konsumsi buah nanas yang banyak dapat berperan dalam kelahiran premature dan kelahiran belum cukup bulan. Nanas sendiri mengandung enzim bromelin yang merangsang produksi prostaglandin, sehingga jika terjadi peningkatan prostaglandin dapat menyebabkan kontraksi uterus (Dewi, 2017). Oleh sebab itu, peneliti ingin mengetahui apakah benar pemberian ekstrak buah nanas

muda berpengaruh menimbulkan abortus yang berdampak kepada jumlah fetus pada mencit yang mati maupun hidup selama masa kehamilan. Pemilihan hewan coba mencit sebagai subjek penelitian ini didasari oleh karakteristik reproduksi yang mirip dengan hewan mamalia lainnya, struktur anatomi, fisiologi yang mirip dengan manusia, serta banyaknya jumlah anak per kelahiran dan mudah ditangani (Herrmann dkk., 2019).

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang dapat dirumuskan masalah sebagai berikut “adakah pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap penurunan jumlah fetus pada mencit hamil?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap penurunan jumlah fetus pada mencit hamil.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap rata-rata jumlah fetus dalam setiap pada mencit hamil.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi pengembangan ilmu mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap penurunan

jumlah fetus pada mencit hamil.

1.4.2. Manfaat Praktis

Nantinya dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca bahwa mengkonsumsi buah nanas muda di saat hamil menimbulkan efek terhadap jumlah fetus pada mencit betina.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Jumlah Mencit

2.1.1. Jumlah Fetus Mencit

Jumlah fetus mencit pada saat sekali melahirkan merupakan jumlah total anak yang hidup maupun yang mati pada satu periode kelahiran. Jumlahnya mencapai 6 sampai 15 ekor dalam satu kali melahirkan. Jumlah anak dalam satu kali melahirkan dipengaruhi oleh umur induk, musim kelahiran, makan, dan kondisi lingkungan.

Faktor yang mempengaruhi jumlah mencit satu kali lahir yaitu, kualitas dan kuantitas pakan yang diberikan kepada induk, musim kawin, jumlah sel telur yang dihasilkan, tingkat kematian fetus.

Faktor tingkat mortalitas adalah salah satu indikator yang bisa digunakan untuk mengukur kemampuan dan keberhasilan tingkat mortalitas, faktor yang mempengaruhinya adalah, sebagai berikut.

a. Jumlah anak sepelahiran

Jumlah anak sepelahiran yang dimaksud adalah jumlah total mencit hidup maupun mati pada saat melahirkan. Jumlah anak mencit ketika sepelahiran mencapai 6 sampai 15 ekor. Dengan rerata sekali melahirkan biasanya 6 mencit (Nugroho, 2018).

b. Kondisi lingkungan

Kondisi lingkungan Kondisi lingkungan yang dimaksud meliputi pakan yang diberikan setidaknya meliputi komponen karbohidrat, protein, lemak, mineral serta nutrient lainnya, suhu sekitar harus dijaga. Apabila anakan kekurangan nutrisi disaat kehamilan maka fetus mencit tidak akan berkembang dengan baik. Kekurangan dari nutrisi pakan selama hamil dapat berakibat pada bobot lahir yang ringan. Suhu optimal untuk memelihara mencit antara 21,11-22,22°C dengan kelembaban udara kisaran 45-55%. Kondisi suhu yang tinggi mengakibatkan penurunan nafsu makan pada mencit (Nugroho, 2018).

c. Sistem perkawinan

Sistem perkawinan Mengawinkan mencit harus melihat umur mencit tersebut. Mencit betina hanya berkopulasi dengan mencit jantan selama masa estrus. Waktu kopulasi terjadi pada 5 jam sebelum ovulasi hingga 8 jam setelah ovulasi. Sistem perkawinan pada mencit harus dilihat apakah mencit betina sudah masuk fase perkawinan ataukah belum, jika terlewatkan maka dipastikan mencit tidak akan hamil. Musim kawin juga menentukan keberhasilan dari kehamilan mencit (Nugroho, 2018).

d. Kondisi induk

Kondisi induk Kondisi mencit yang dijadikan indukan juga harus baik dan sehat, agar menghasilkan anakan ataupun keturunan yang baik dan sehat (Nugroho, 2018).

Kematian fetus mencit timbul karena beberapa kondisi seperti, banyak sedikitnya aak mencit yang dilahirkan, pengaruh kelembaban, suhu kandang yang kurang optimal, infeksi virus (Nugroho, 2018).

2.1.2. Pengertian Mencit

Mencit merupakan hewan yang paling sering digunakan sebagai hewan laboratorium. Mencit banyak dipakai karena memiliki kelebihan seperti siklus hidup relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat reproduksi dan karakteristik reproduksinya mirip hewan mamalia lain. Sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Dibidang kedokteran mencit sering dipakai untuk keperluan diagnostic, mencit juga digunakan sebagai objek penelitian klinis karena struktur anatomi dan fisiologinya mirip dengan struktur anatomi dan fisiologi pada manusia (Nugroho, 2018). Pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencit yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%)

karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Mencit banyak digunakan dalam penelitian tentang reproduksi karena kemampuannya menghasilkan sel telur yang banyak, berukuran kecil, jinak, ekonomis dan mudah digunakan. Selain itu mencit juga mudah didapatkan, dipelihara, dan dikembangbiakkan. Hewan uji ini dapat berkembang biak pada suhu 64-79⁰F dan kelembaban antara 40- 60%. Biasanya mencit aktif pada malam hari (IACUC, 2020). Mencit dewasa siap kawin berusia empat sampai tujuh minggu. Pada saat mencit mencapai masa estrus, perkawinan biasanya terjadi pada malam hari dan ovulasi terjadi setelah delapan sampai sepuluh jam kemudian. Pada saat satu kali ovulasi, mencit mampu menghasilkan delapan sampai 12 oosit, tergantung pada galurnya. Ovulasi terjadi pada pertengahan siklus gelap antara jam 19.00-05.00 (Hogan dkk., 2014).

2.1.3. Uterus pada Mencit

Uterus merupakan salah satu organ reproduksi betina yang berfungsi sebagai penerima dan tempat perkembangan ovum yang telah dibuahi. Uterus pada mencit berupa tabung ganda yang disebut tipe dupleks. Uterus ialah struktur saluran muskuler yang merupakan tempat ovum dibuahi, sebagai penyedia nutrisi dan perlindungan fetus serta sebagai tahap awal ekspulsi fetus pada waktu kelahiran.

Dinding uterus sendiri terdiri dari 3 lapisan yaitu membran serosa (perimetrium) yang merupakan lapisan terluar mengelilingi uterus terdiri dari jaringan ikat. Lapisan kedua ada myometrium merupakan lapisan yang terdiri dari otot polos yang terdapat pembuluh darah dan otot polos. Sedangkan pada lapisan ketiga ialah endometrium merupakan tempat implantasi dan berkembangnya embrio menciut (Sitasiwi, 2009).

2.1.4. Fase siklus Estrus

a. Fase Diestrus

Diestrus disebut juga dengan fase istirahat karena menciut betina sama sekali tidak menunjukkan ketertarikan pada menciut jantan. Fase ini terjadi 2-2,5 hari. Pada tahap ini akan terbentuk folikel primer yang belum tumbuh dan mengalami pertumbuhan awal. Hormon esterogen masih sedikit yang diproduksi oleh ovarium. Pada bagian uterus menciut terdapat banyak mucus, kelenjar menciut, dan tidak aktif, ukuran uterus kecil.

b. Fase Proestrus

Proestrus adalah fase persiapan yang dapat ditandai dengan pemacuan pertumbuhan folikel oleh *hormone follicle stimulating hormone* (FSH). Pada fase ini hormone FSH dan esterogen meningkat. Fase ini berlangsung selama 2-3 hari. Uterus pada masa ini memiliki kandungan air yang meningkat dan mengandung

pembuluh darah serta kelenjar endometrial mengalami hipertrofi. Perilaku mencit pada masa ini sudah mulai gelisah tapi keinginan untuk kopulasi tidak terlalu terlihat.

c. Fase Estrus

Pada fase estrus hipotalamus terstimulasi untuk melepaskan Gonadotropin releasing Hormone (GRH). Hormon esterogen dapat menyebabkan perilaku kawin pada mencit. Saat di fase ini mencit terlihat tidak tenang dan lebih aktif. Disaat ini mencit betina menghasilkan feromon yang dihasilkan dan dieksresikan melalui urin, fungsinya untuk menarik daya Tarik mencit jantan.

Fase estrus, vagina mencit membengkak dan berwarna kemerahan. Tahap ini ada 2 tahap, yaitu tahap estrus awal dimana folikelmatang, ukuran uterus maksimal dan hanya terjadi 12 jam, sedangkan tahap kedua ialah tahap estrus akhir dengan ciri, terjadi ovulasi selama 18 jam.

d. Fase Metestrus

Fase metestrus birahi pada mencit mulai menurun dan sudah tidak terlihat tanda birahi. Ukuran uterus sudah mencit dan kecil, pada tahap ini hanya terjadi selama 6 jam.

Mencit betina dan jantan disatukan setelah 24 jam dari saat perkawinan, dilihat adanya sumbat vagina (*copulatory plug*), yaitu sumbatan warna kuning pada vagina yang merupakan campuran antara secret betina dengan ejakulat jantan. Adanya

sumbatan dihitung sebagai hari ke-0 kehamilan (Nugroho, 2018).

2.1.5. Proses Kehamilan

Kehamilan dimulai dari bertemunya spermatozoa dengan sel telur yang kemudian menghasilkan zigot dan akan tertanam pada uterus selama masa kehamilan. Pada kehamilan awal diketahui adanya sumbatan vagina atau disebut juga *vaginal plug*. *Vaginal plug* ini dapat diamati berupa tonjolan keras berwarna putih seperti lem, sering juga sumbatan vagina ini tidak muncul keluar permukaan.



Gambar 2.1. *Vaginal Plug* pada Mencit

Setelah kopulasi terjadi, ovum yang dibuahi mengalami miosis dan transformasi kemudian akan mengalami embryogenesis. Zigot yang sudah mengalami embryogenesis ini disebut konseptus. Hasil konseptus akan membentuk blastula kemudian berlanjut menjadi morula. Morula berkembang menjadi blastokista setelahnya blastokista mengalir ke uterus dan sampai di uterus. Proses tertanamnya embrio ini akan berkembang yang nantinya akan menjadi fetus (Nugroho, 2018).

2.1.6. Embriologi Mencit

Tahap perkembangan embrio mencit dimulai dari zygot hingga kelahiran sebagai berikut

a. Minggu pertama

Proses terjadinya embrio dimulai dengan zygot kemudian membelah menjadi 2-4 sel. Disini zona pelusida masih terlihat, pembelahan pertama terjadi pada awal 24 jam, morula mulai tampak di oviduct pada hari ke-2, zona pelusida masih terlihat. Morula bertransformasi menjadi blastula. Pada hari ke-4 zona pelusida sudah tidak terlihat, terjadi implantasi blastosis. Pada hari ke-7 terbentuk kantung amnion. Proses gastrulasi sudah mulai nampak (Nugroho, 2018).

b. Minggu kedua

Pada hari ke-8 mulai tampak bakal ekstremitas dan bakal jantung, kemudian pada hari ke-9 bakal ekstremitas depan mulai terbentuk kemudian dilanjutkan bakal ekstremitas belakang, bakal ekor terlihat sebagai tonjolan kecil. Hari ke-10 terjadinya pemanjangan ekor, saluran pencernaan terus berkembang, hari ke-12 nampak telapak tangan dan kaki jelas terbentuk, bagian lengan sudah bisa dibedakan. Hari ke-14 jari-jari sudah terpisah, masing jari dibagi anterior telapak kaki sudah terlihat, dijumpai folikel rambut (Nugroho, 2018).

c. Minggu ketiga

Dimulai dari hari ke-15 jari sudah mulai memisah, kulit mulai menebal, mata hampir terlihat melalui kelopak mata dan sudah mulai sempurna. Pada hari ke-19 mencit lahir dan indra pendengaran serta keseimbangannya mulai berkembang dengan baik (Nugroho, 2018).

2.1.7. Implantasi Pada Mencit

Perkembangan praimplantasi pada mencit dimulai dengan sel telur yang sudah diovulasikan mengalami fertilisasi dan membentuk zigot. Kemudian zigot berkembang dan mengalami pembelahan mitosis hingga membentuk sekelompok sel (morula). Pada mencit blastokis terdiri dari *inner cell mass* (ICM) dan sel trofoblas.

Pada mencit, implantasi embrio dalam bentuk blastokis pada dinding sepenuhnya akan tertanam ke dalam dinding uterus satu hari 6-7 setelah fertilisasi dan blastokis sepenuhnya akan tertanam ke dalam dinding uterus pada hari ke 10 (Van Mourik dkk., 2009).

2.2. Keguguran

2.2.1. Definisi Keguguran

Abortus atau keguguran adalah dimana keluarnya janin atau embrio dari uterus selama trimester pertama kehamilan atau kurang dari atau Ketika usia kehamilan yang tidak diketahui dengan berat lahir <500 gram (Dewi, 2017).

2.2.2. Keguguran pada Hewan

Abortus dapat terjadi jika kematian fetus di dalam uterus disertai dengan kontraksi uterus. Oleh sebab itu, fetus yang mati terdorong keluar. Penyebab dari abortus sendiri karena defisiensi makanan, malnutrisi yang lama dapat membuat kelaparan yang berat sehingga menyebabkan abortus. Penyebab keguguran pada hewan salah satunya dikarenakan oleh keracunan akibat bahan toksik, jika termakan dalam jumlah yang banyak pada mencit yang sedang hamil maka dapat menyebabkan abortus pada kehamilan. Anakan mencit dapat terlahir premature, lemah dan mati. Bahan toksik yang mengandung racun mengakibatkan kematian. Tingkat dosis yang masuk pada mencit hamil disaat umur perkembangan awal embrio merupakan tahap yang sangat rentan untuk terjadi malformasi atau kematian hanya dengan dosis yang diberikan relatif sangat kecil, tetapi dosis yang besar dapat berpengaruh lebih buruk pada fetus

2.2.3. Tanda-Tanda Keguguran

Berikut merupakan tanda dan gejala dari keguguran yaitu terdapat vaginal discharge (berwarna kemerahan, coklat hingga hitam), gelisah, mengalami lesu, lemas, kehilangan nafsu makan, kurus dan keluarnya jaringan plasenta disertai darah. Perubahan pasca mati adalah penebalan pada plasenta disertai bercak pada permukaan lapisan chorion. Cairan pada janin terlihat keruh berwarna kuningcoklat dan kadang bercampur dengan nanah

(Zulfikar, 2014).

Sedangkan pada manusia adanya tanda kehamilan diikuti perdarahan, hyperemesis gravidarum, tanda pre-eklamsia pada trimester I, umumnya uterus lebih besar dari usia kehamilan, tidak dirasakan adanya tanda Gerakan janin (Pramana, 2021). Gejala lainnya seperti keluarnya bercak atau flek kecoklatan sebelum usia kehamilan kurang dari 20 minggu, dan berat janin kurang dari 500 gram (Giawa dkk., 2021).

2.3. Tinjauan Umum Buah Nanas

2.3.1. Buah Nanas

Nanas merupakan tanaman buah berupa semak dan mempunyai nama ilmiah (*Ananas comosus*). Di Indonesia, nanas mempunyai nama daerah, yaitu danas (dari Sunda) dan neneh (dari Sumatera). Dalam Bahasa Inggris buah nanas disebut *pineapple*, dan orang-orang Spanyol menyebutnya pina (Ardiansyah, 2010).

Buah nanas termasuk kedalam famili Bromeliaceae yang bersifat terrestrial (tumbuh di tanah dengan menggunakan akarnya).

Tanaman nanas digolongkan ke dalam kelas monokotil yang bersifat tahunan dan mempunyai rangkaian bung dan buah di ujung batangnya. Batang nanas memiliki ciri-ciri yaitu berbentuk gada, ruasnya sangat pendek, dan tertutup oleh daun-daun serta akarnya. Pada dasarnya panjang batang ukurannya 20-30 cm. akar dari nanas

dapat dibedakan menjadi dua yaitu akar tanah dan akar samping (Ardiansyah, 2010).

2.3.2. Buah Nanas Muda

Buah nanas muda banyak sekali mengandung enzim bromelin. Buah nanas muda mempunyai rasa yang masam dan segar. Buah nanas sendiri mengandung enzim bromelin. Namun, kadar dan aktivitas enzim bromelin dipengaruhi beberapa hal diantaranya merupakan tingkat kematangan buah dan bagian buah. Aktivitas dan kadar enzim bromelin pada nanas muda lebih tinggi daripada nanas tua. Nanas muda memberi efek signifikan terhadap kontraksi uterus, berbeda dengan nanas tua atau matang yang hanya berpengaruh sedikit (Muzzaman, 2009).

Buah nanas yang masih muda berbentuk bulat Panjang, berdaging, berwarna hijau, jika sudah masak berwarna menjadi kuning. Buah nanas rasanya enak, asam sampai manis. Buah nanas juga dapat digunakan untuk memberi cita rasa asam manis, sekaligus untuk digunakan pengempukan daging (Widyaningrum, 2011).

2.3.3. Manfaat dan Kandungan Buah Nanas

Nanas bermanfaat dapat membantu pencernaan protein dan mempercepat dari proses penyembuhan. Buah nanas yang banyak mengandung enzim bromelin yang berguna untuk melegakan tenggorokan dan pencernaan. Bromelin mencerna protein di dalam

makanan dan memudahkan untuk diserap oleh tubuh. Dalam beberapa penelitian mengatakan bahwa nanas muda dapat berpotensi sebagai alat penggugur kandungan. Oleh sebab itu, para ibu yang sedang hamil tidak disarankan mengkonsumsi nanas muda (Ardiansyah, 2010). Aktivasi enzim bromelin pada nanas muda yang berumur 1,5 bulan – 2,5 bulan akan lebih tinggi dibandingkan dengan nanas yang berumur 6 bulan, hal ini didasari oleh adanya proses denaturasi dan perubahan pada struktur konfirmasi senyawa enzim bromelin, sehingga keaktifanya akan menjadi menurun (Tochi dkk., 2008).

Nanas mengandung vitamin A, Vitamin C, kalsium, fosfor, magnesium, besi, natrium, kalium, dekstrosa dan enzim bromelin yang tersimpan didalam buah nanas. Daging buah nanas mengandung berbagai macam zat gizi yang memberikan kontribusi bagi kesehatan. Daging buah nanas mengandung 85% air, 0,4% protein, 14% karbohidrat, 0,1% lemak, dan 0,5 % serat. Selain itu, nanas juga kaya akan vitamin A, vitamin B, vitamin B6, vitamin, dan serat.

Tabel 2.1. Komponen zat gizi dalam 100 gram

Kandungan Gizi	Unit	Nilai per 100 Gram
Air	G	87.24
Energi	Kcal	45
Energi	kJ	190
Protein	G	0.55
Lemak total	G	0.13
Ash	G	0.27
Karbohidrat	G	11.82
Gula	G	8.29
Sukrosa	G	4.59
Glukosa (dextrosa)	G	1.76
Fruktosa	G	1.94
Laktosa	G	0.00
Maltosa	G	0.00
Galaktosa	G	0.00
Minerals		
Kalsium	Mg	13
Besi	Mg	0.25
Magnesium	Mg	12
Phosphor	Mg	9
Potassium	Mg	125
Sodium	Mg	1
Seng	Mg	0.08
Copper	Mg	0.081
Mangan	Mg	1.593
Selenium	Mcg	0.0
Vitamin		
Vitamin C	Mg	16.9
Tiamin	Mg	0.078
Riboflavin	Mg	0.029
Niacin	Mg	0.470
Asam Pantothenic	Mg	0.193
Vitamin B-6	Mg	0.106
Asam folat	Mcg	11
Kolin	Mg	5.6
Betaine	Mg	0.1
Vitamin A, RAE	mcg, RAE	3
Beta karoten	Mcg	31
Alpha karoten	Mcg	0
Cryptoxanthin, beta	Mcg	0
Vitamin A, IU	IU	52
Lycopene	Mcg	0
Lutein zeaxanthin	Mcg	0

Vitamin K (phylloquinone)	Mcg	0.7
Serotonin	%	15-25
Enzim bromelin	%	24-39

Sumber : (Utami & Puspaningtyas, 2013)

2.3.4. Enzim Bromelin

2.3.4.1. Pengertian

Bromelin adalah suatu enzim protease yang dapat di ekstraksi dan di ambil sarinya dari buah atau kulit nanas (*Ananas comosus*) yang dapat menghidrolisis protein protease atau peptida. Baik nanas yang muda maupun yang tua mengandung bromelin, bromelin juga terdapat pada seluruh bagian buah nanas seperti bagian daging, buah, kulit nanas dan bonggol. Bromelin di percaya memberikan efek anti peradangan, anti nyeri, dan anti kanker. Bromelin memiliki kemampuan untuk mengurangi kondisi inflamasi (Utami & Puspaningtyas, 2013).

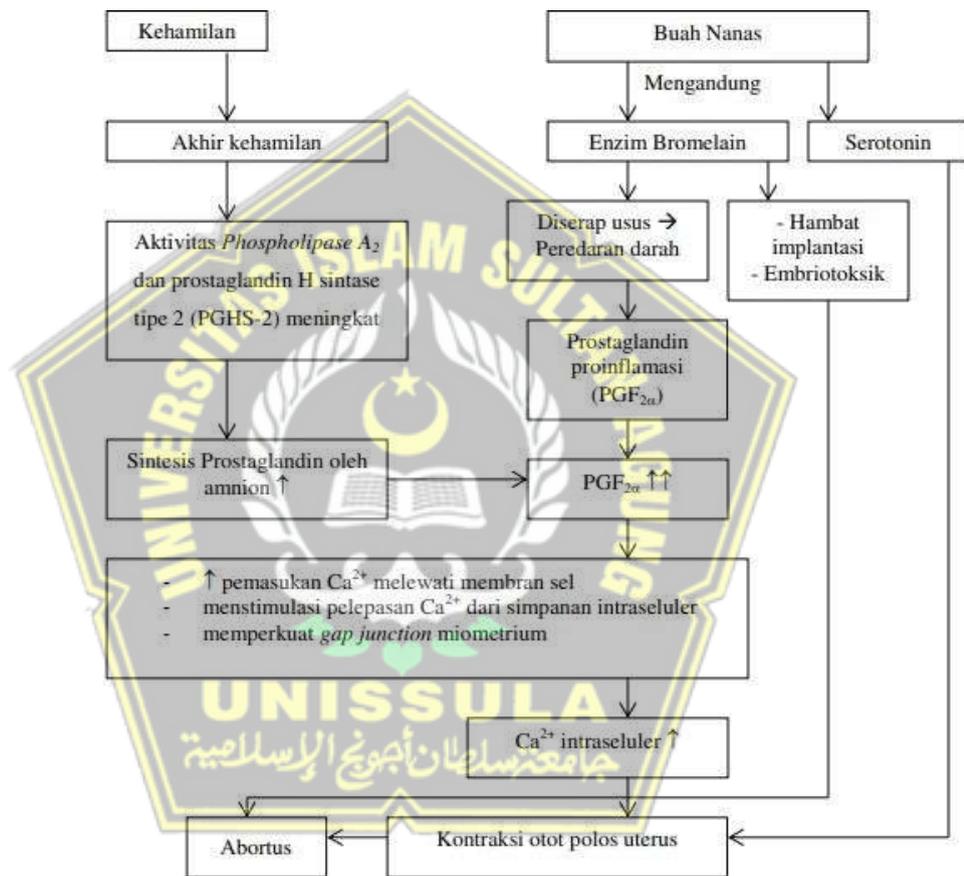
Buah nanas yang memiliki kandungan gizi seperti vitamin A, vitamin B6 magnesium, natrium, besi, fosfor, lemak, protein, karbohidrat, kalium, natrium, kalsium, vitamin C, dan enzim bromelin yang dapat menghidrolisis protein protease atau peptida. Dianggap buah nanas dapat mempermudah kemampuan abortus, diduga juga buah nanas berbahaya dikonsumsi pada saat hamil karena dapat membuat persalinan prematur dan keguguran. Tubuh

sendiri dapat menyerap sekitar 12 mg / hari enzim bromelin yang di serap oleh usus.

2.3.4.2. Mekanisme Kerja Bromelin

Buah nanas muda memiliki kandungan enzim bromelin yang cukup tinggi. Ketika enzim bromelin masuk kedalam tubuh akan diserap oleh usus dengan waktu paruh bromelin rata-rata 6—9 jam dan konsentrasi plasma 2,5—4 ng/ml didalam darah. enzim bromelin akan mempengaruhi prostaglandin melalui dua tipe yaitu prostaglandin proinflamasi (PGE2 dan PGF2 α) dan prostaglandin antiinflamasi (PGE1). Prostaglandin proinflamasi menstimulasi inflamasi, agregasi trombosit, dan vasokonstriksi, sedangkan prostaglandin antiinflamasi bekerja sebaliknya (Dukhani, 2013). Tidak hanya itu, enzim bromelin akan merangsang kontraksi miometrium pada uterus, serta kandungan serotonin pada buah nanas juga memberikan efek yang sama dalam merangsang kontraksi uterus (Hey-Cunningham dkk., 2013). Hal ini didasari pada masa kehamilan, cairan amnion akan menghasilkan prostaglandin yang mengalami peningkatan sintesis pada masa akhir kehamilan akibat peningkatan dari *phospholipase A2* dan prostaglandin H sintase tipe 2 (PGHS-2). Prostaglandin akan meningkatkan pemasukan

ion kalsium melewati membran sel, menstimulasi pelepasan ion kalsium dari simpanan intraseluler, serta meningkatkan kekuatan *gap junction* miometrium, sehingga Ca^{2+} intraseluler meningkat dan menyebabkan kontraksi otot polos uterus (Cunningham, 2013).



Gambar 2.2. Mekanisme Bromelin

Kadar bromelin yang tinggi dapat melewati sawar darah plasenta yang menimbulkan gangguan tranfer nutrisi serta gangguan metabolisme yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan organ pada fetus. Selain itu, pengaruh kadar bromelin pada kolagen pembuluh darah

plasenta dapat menghambat pasokan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan fetus selama masa kehamilan. Efek teratogenik enzim bromelin yang terjadi pada fetus mencit ialah abortus spontan, malformasi kongenital, perlambatan mental, karsinogenesis dan mutagenesis (Silaban & Rahmanisa, 2016).

2.4. Ekstrak Buah Nanas Muda

Ekstrak adalah proses pemisahan suatu zat dari suatu padatan atau cairan dengan bantuan pelarut. Ekstrak buah nanas muda mengandung banyak enzim bromelin. Ekstrak buah nanas yang dibuat adalah ekstrak buah nanas muda yang sudah di kupas dan sudah dibersihkan kemudian dipotong dengan ukuran kecil. Kemudian dikeringkan di dalam oven dengan suhu 30-40 derajat celcius. Setelah dikeringkan potong dari buah nanas diblender hingga halus kemudian dimaserasi selama 72 jam dengan menggunakan larutan ethanol 90% sambil dikocok. Setelah 72 jam saring menggunakan kertas whatman untuk memisahkan solven dengan zat terlarut. Kemudian solven yang sudah dipisahkan tadi dilakukan ovaporasi dengan menggunakan vacum rotary evaporator, sehingga didapat ekstrak kasar berupa pasta yang setelahnya di larutkan kedalam aquadest (Setyawati & Yulihastuti, 2011b).

Ekstrak buah nanas muda yang sudah diencerkan dengan aquadest diberikan pada hewan uji coba sesuai dengan konsentrasi maupun dosis yang sudah ditetapkan (Apsari dkk., 2014).

2.5. Hubungan Ekstrak Nanas Muda dengan Jumlah Fetus

Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.) merupakan buah iklim tropis yang mengandung enzim bromelin. Enzim bromelin mempunyai mekanisme kerjanya didasarkan pada dua jenis tipe prostaglandin, yaitu prostaglandin pro-inflamasi dan prostaglandin ant-inflamasi. Keduanya memiliki kegunaan yang berbeda. Prostaglandin pro-inflamasi (PGE2 dan PGF2a) dapat merangsang peradangan, agregasi trombosit dan juga vasokonstriksi.

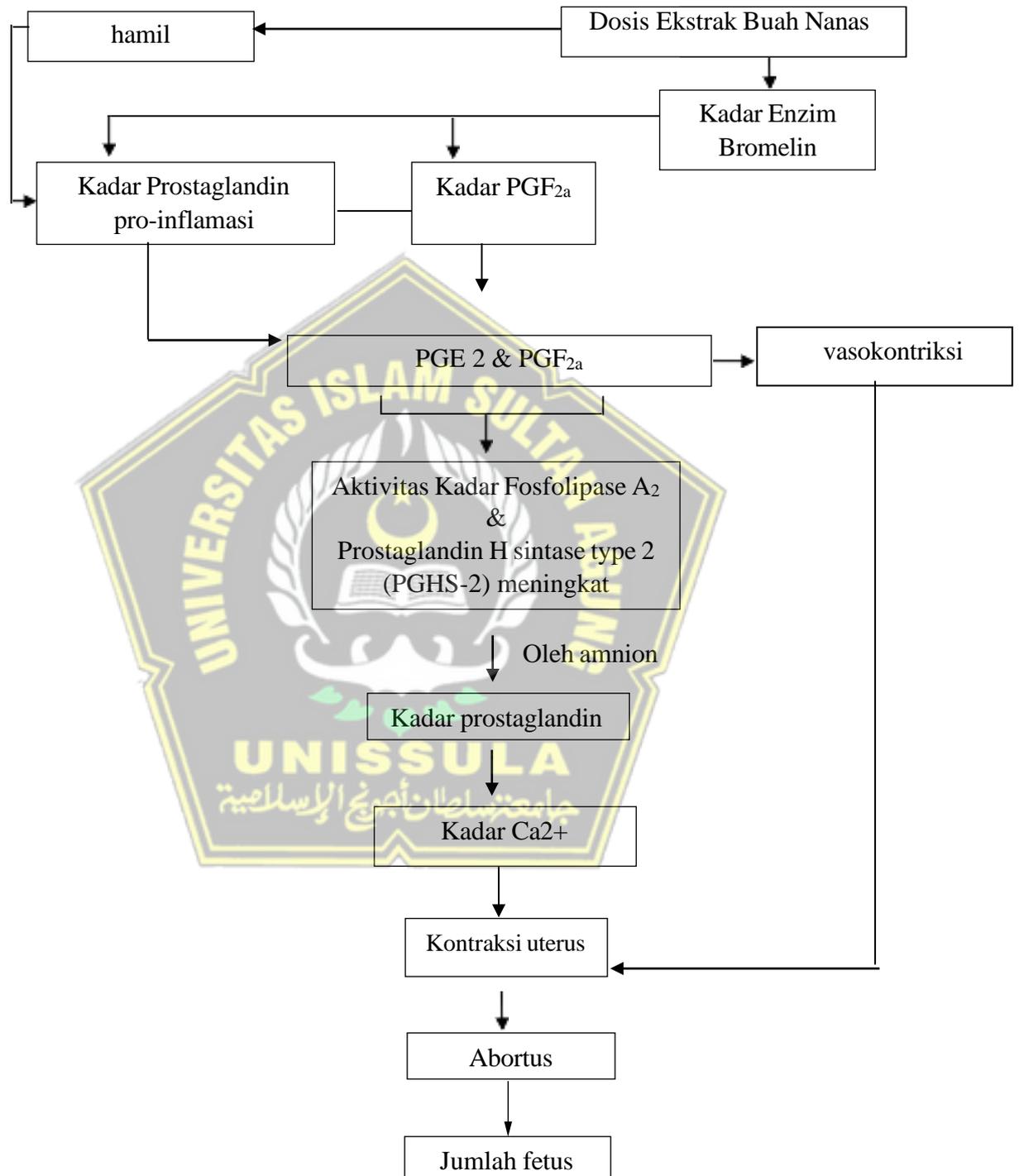
Enzim bromelin merangsang prostaglandin untuk meningkatkan kontraksi uterus, namun tidak hanya meningkatkan kontraksi uterus selama kehamilan tapi juga berefek terhadap kontraksi uterus non hamil. Saat ovulasi kadar progesteron meningkat sehingga merangsang prostaglandin PGF2a untuk dilepas dari endometrium dan merangsang kontraksi myometrium (Hey-Cunningham dkk., 2013).

Bromelin mempunyai efek abortifikasi yang menghambat terjadinya implantasi, dimana jika bromelin diberikan saat implantasi dapat menyebabkan perubahan proses implantasi atau mematikan saat implantasi, meningkatkan kontraksi uterus dan bersifat embriotoksik (Louis, 2009). Toksisitas embrio dapat terjadi jika dosis lebih ditingkatkan maka manifestasinya juga meningkat mengakibatkan kematian sewaktu hamil. Selama masa kehamilan, membran amnion menghasilkan prostaglandin dan pada masa kehamilan terjadinya peningkatan sintesis aktivitas fosolipase A2 dan prostaglandin H mensintesis PGHS-2 dalam kontraksi otot polos uterus yang berperan adalah PGF2a. Prostaglandin meningkatkan ion

kalsium melewati membran sel dan merangsang pelepasan ion dari simpanan kalsium intraseluler dan memperkuat gap junction myometrium sehingga Ca^{2+} intraseluler meningkat dan menyebabkan kontraksi pada otot polos uterus sehingga terjadinya kematian embrio (Hey-Cunningham dkk., 2013).

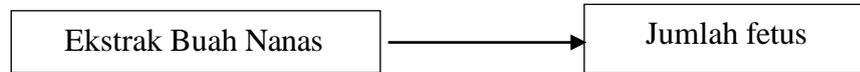


2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Pemberian ekstrak buah nanas (*Ananas comosum*) muda berpengaruh terhadap menurunnya jumlah fetus pada mencit ham



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis Penelitian yang dipergunakan adalah penelitian eksperimental menggunakan hewan uji coba di laboratorium dengan desain rancangan penelitian “*post test only control group design*”, yaitu memberikan ekstrak buah nanas muda pada mencit betina yang hamil dengan menyertakan kelompok kontrol mencit tanpa perlakuan dan mencit yang diberikan ekstrak nanas muda.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Ekstrak Buah nanas muda

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Penurunan jumlah fetus

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak Buah Nanas Muda

Ekstrak buah nanas muda yaitu ekstrak yang berasal dari ekstraksi buah nanas muda dari hasil ekstraksi buah nanas muda melalui proses ekstraksi dengan pelarut etanol 90%. Diberikan larutan stok dosis diberikan (dosis kelompok perlakuan) x 2 (berat rata-rata mencit 20 gBB) x

6 ekor x 2 kali (pagi dan sore) x hari = 8,16 mg

Dilarutkan dalam:

1 ml x 2 kali (pagi dan sore) x 6 ekor x 17 hari = 204 ml
ml Perhari diberikan 1 ml/ekor x 2 kali (pagi dan sore)

Ekstrak diberikan secara oral dengan menggunakan sonde dengan cara dicekoka menggunakan jarum gavage sampai ke lambung.

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Penurunan Jumlah Fetus

Penurunan jumlah fetus mencit pada saat sekali melahirkan merupakan jumlah penurunan total fetus pada satu periode kelahiran dengan melihat bekas implantasi.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Mencit betina yang telah dipelihara di Laboratorium. Dengan jumlah total 24 ekor mencit.

3.3.2. Sampel

Sampel pada penelitian ini diambil secara acak sesuai standar yang diterapkan oleh WHO tahun 2000 terkait penentuan besar sampel yaitu 5 ekor di setiap kelompok. Untuk menghindari *loss to follow up* maka setiap kelompok akan ditambahkan 1 ekor sehingga

total sampel yang digunakan pada penelitian ini ialah 24 ekor mencit yang di bagi menjadi 4 kelompok dengan 6 ekor mencit pada setiap kelompok.

3.3.3. Kriteria Sampel

1. Inklusi

Mencit sehat pada penampilan luar: gerak aktif, makan dan minum normal, tidak ada luka, tidak cacat

2. Eksklusi

Mencit betina yang tidak hamil

3.4. Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat Penelitian

- a. Bak pemeliharaan mencit lengkap beserta tempat makan dan minum
- b. Timbangan digital
- c. Jarum gavage
- d. Spuit 1 ml
- e. Kertas whatman
- f. Tabung reaksi dan rak
- g. Nampan bedah
- h. Pinset
- i. Pisau lancet
- j. Bisturi

- k. Gunting bengkok
- l. gunting
- m. Rak dan Tabung reaksi
- n. Maserator
- o. Kapas steril
- p. Clipper
- q. Tabung gelas bekker
- r. Batang pengaduk
- s. Pipet tetes

3.4.2. Bahan

- a. Mencit betina
- b. Pakan dan minuman
- c. Ekstrak nanas muda
- d. Etanol 90%
- e. Aquadest

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

Pengajuan ethical clearance dilakukan sesudah usulan peneliti melewati proses review dan mendapat persetujuan dari dosen pembimbing ataupun penguji. Ethical clearance diajukan kepada Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula) Semarang.

3.5.2. Cara Pembuatan Ekstrak Buah Nanas Muda

Nanas yang digunakan adalah jenis nanas madu (*Cayenne*). Dengan ciri-ciri daun halus tidak berbulu dan memiliki buah besar. Buah nanas yang digunakan berusia 2,5 bulan. Ekstrak buah nanas yang dibuat adalah ekstrak buah nanas muda yang sudah di kupas dan sudah dibersihkan kemudian dipotong dengan ukuran kecil. Kemudian dikeringkan di dalam oven dengan suhu 30-40 derajat celcius. Setelah dikeringkan potong dari buah nanas diblender hingga halus kemudian dimaserasi selama 72 jam dengan menggunakan larutan ethanol 90% sambil dikocok. Setelah 72 jam saring menggunakan kertas whatman untuk memisahkan solven dengan zat terlarut. Kemudian solven yang sudah dipisahkan tadi dilakukan ovaporasi dengan menggunakan vacum rotary evaporator.

Sehingga didapat ekstrak kasar berupa pasta yang setelahnya di larutkan kedalam aquadest. Lalu ekstrak nanas muda diberi kepada kelompok hewan perlakuan dengan Diberikan dengan dosis 0,02 mg/0,1 ml/10 gBB diberikan pada saat pagi dan sore hari, dosis 0,04 mg/0,1 ml/10 gBB diberikan pada saat pagi dan sore hari. Dosis 0,08 mg/0,1 ml/10 gBB diberikan pada saat pagi dan sore hari.

3.5.3. Cara Memberikan Ekstrak Buah Nanas Muda Dengan Sonde

1. Mencit diambil dahulu dari kandang dengan memegang ekor mencit, kemudian letakkan diatas kawat kasa dan ekor mencit

sedikit ditarik. Cubit bagian kulit belakang kepala mencit dan ekornya menggunakan jari manis dan kelingking.

2. Ambil ekstrak nanas muda yang telah diencerkan menggunakan spuit disposable 1 cc dengan dosis yang sudah ditentukan.
3. Masukkan sonde oral dan spuit disposable yang telah berisi cairan ekstrak buah nanas muda melalui tepi platium menuju belakang sampai esofagus. Setelah sonde dipastikan masuk kedalam esofagus, tahan dan dorong cairan dengan pelan sampai habis sesuai dosis.

3.5.4. Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium

1. Mencit betina (*Mus musculus*) diadaptasikan selama 5 hari agar mencit betina dan jantan dapat terbiasa dengan lingkungan yang baru dan tidak stress yang bisa mempengaruhi dari penelitian.
2. Mencit betina dikawinkan dengan mencit jantan di kandang khusus perkawinan.
3. Setelah mencit betina dan jantan kawin cek dari vaginal plug mencit betina, jika terjadi sumbat vagian artinya mencit betina sudah hamil.
4. Setelah mencit betina hamil, mencit betina dipisahkan dari mencit jantan ke kandang khusus penelitian yang sudah dibagi menjadi 4 kelompok.
5. Subjek uji mencit dirandom menjadi 4 kelompok, setiap

kelompok terdiri dari 6 ekor mencit hamil.

6. Semua mencit diberikan makan /minum yang sesuai dengan standar.
7. Mencit lalu diberikan perlakuan sesuai dengan kelompok masing- masing, yaitu:

Kelompok I : K1

Adalah kelompok negatif dimana mencit betina hanya diberikan pakan dan minum standar.

Kelompok II : K2

Adalah kelompok perlakuan dimana mencit betina yang hamil diberi pakan dan minum standar, ditambah diberikan ekstrak buah nanas muda per ekor mendapatkan dosis 0,02 mg/0,1 ml/10 gBB diberikan pada saat pagi dan sore hari. Pemberian ekstrak buah nanas diberikan selama kehamilan hari ke-1 sampai hari ke-17.

Kelompok III : K3

Adalah kelompok perlakuan dimana mencit betina yang hamil diberi pakan dan minum standar, ditambah diberikan ekstrak buah nanas muda per ekor mendapatkan dosis 0,04 mg/0,1 ml/10 gBB diberikan pada saat pagi dan sore hari. Pemberian ekstrak buah nanas diberikan selama kehamilan hari ke-1 sampai hari ke-17.

Kelompok IV : K4

Adalah kelompok perlakuan dimana mencit betina yang hamil diberi pakan dan minum standar, ditambah diberikan ekstrak buah nanas muda per ekor mendapatkan dosis 0,08 mg/0,1 ml/10 gBB diberikan pada saat pagi dan sore hari. Pemberian ekstrak buah nanas diberikan selama kehamilan hari ke-1 sampai hari ke-1.

3.5.5. Persiapan Hewan Percobaan

Kandang mencit berukuran 25 x 20 x 15 dengan diberikan kawat penutup, sedangkan pada dasar bak diberi sekam yang berguna untuk menyerap kotoran mencit. Kadangan mencit dibedakan menjadi 2 yaitu, kandang perkawinan dan kandang pemeliharaan untuk masing-masing yang diberi perlakuan. Mencit diberikan makan minum setiap saat.

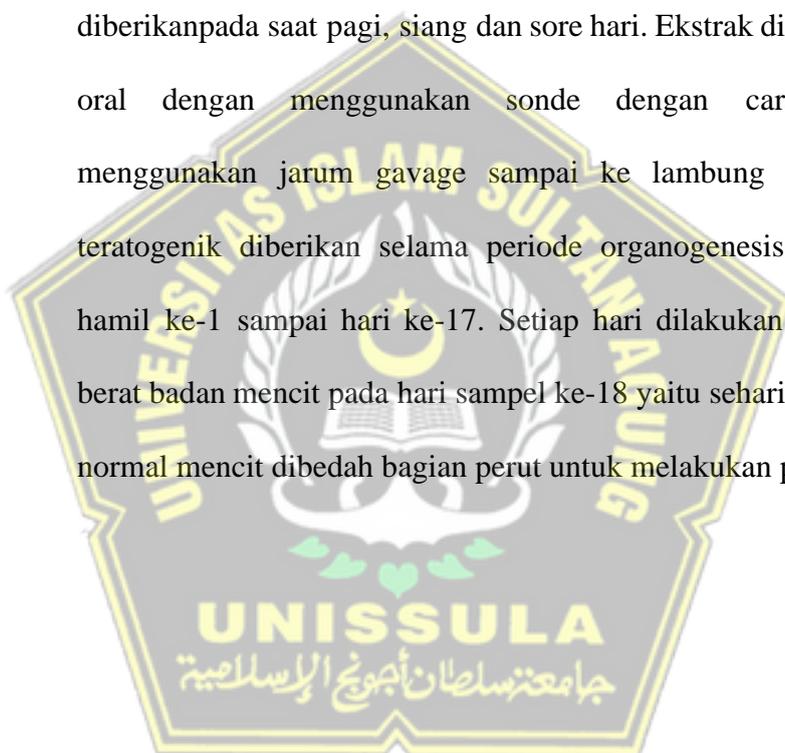
Mencit betina yang dalam masa perkawinan disatukan dengan mencit jantan didalam kandang perkawinan pada sore hari sehingga terjadi perkawinan, jika terdapat sumbat vagina atau (vaginal plug) atau sisa dari sperma di vagina saat itu juga ditentukan hari ke-0 kehamilan.

3.5.6. Pemberian Perlakuan

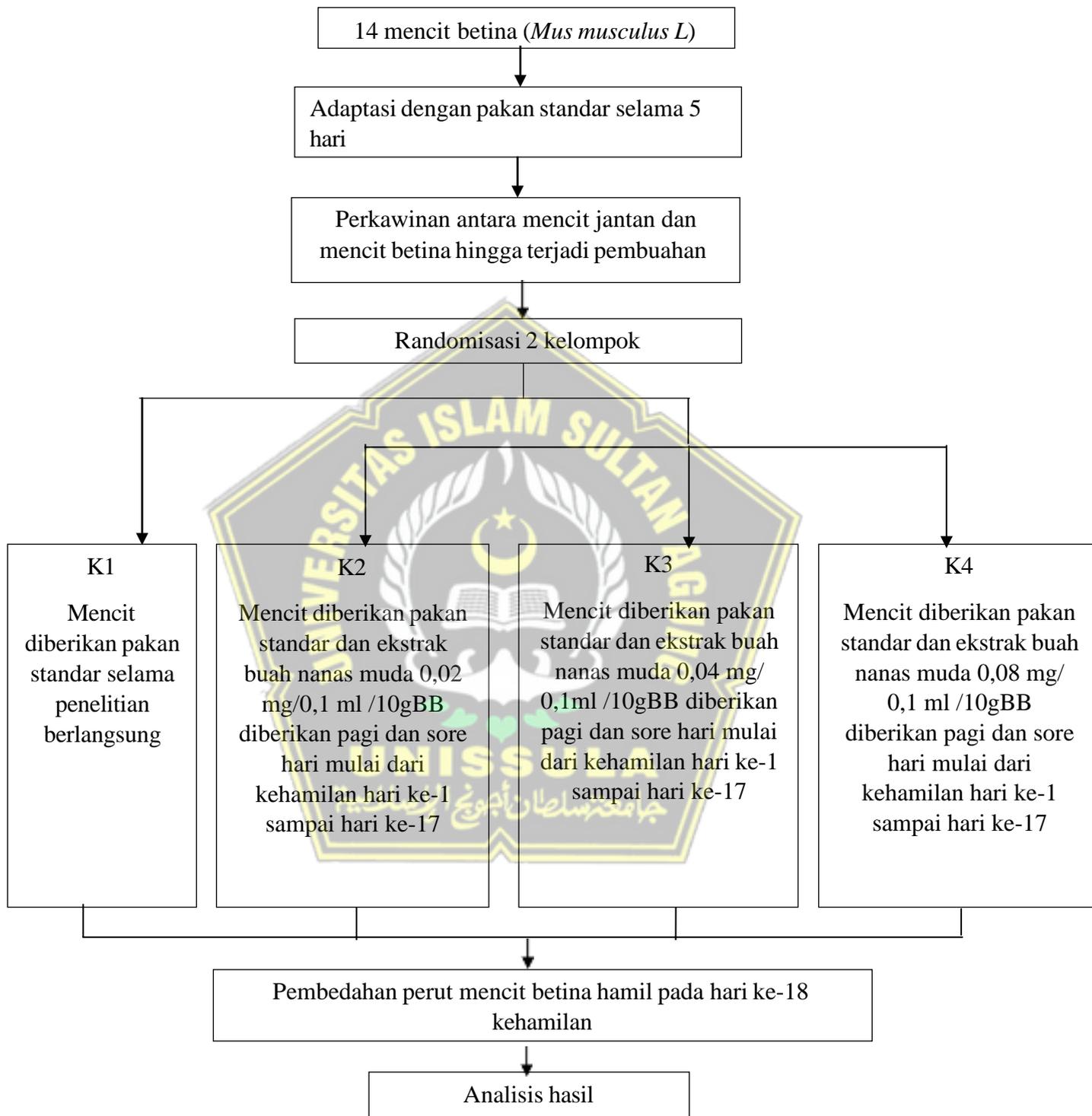
Besar sampel di penelitian ini jumlah kelompoknya adalah 4 dengan subjek yang digunakan adalah 6 ekor tiap kelompok. Sehingga total nya ada 24 ekor tikus betina. Kriteria dropout adalah

ketika tikus mati saat diberikan perlakuan dan saat mencit tidak hamil. Randomisasi sampel dilakukan dengan cara diberikan label di mencit, tiap label disalin di lembar kertas dan diambil secara acak.

Kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan dan kelompok yang diberi ekstrak buah nanas muda dengan 0,02 mg/0,1 ml/10 gBB, 0,04 mg/0,1 ml/10 gBB dan 0,08 mg/0,1 ml/10 gBB, diberikan pada saat pagi, siang dan sore hari. Ekstrak diberikan secara oral dengan menggunakan sonde dengan cara dicekakan menggunakan jarum gavage sampai ke lambung perlakuan uji teratogenik diberikan selama periode organogenesis dimulai dari hamil ke-1 sampai hari ke-17. Setiap hari dilakukan penimbangan berat badan mencit pada hari sampel ke-18 yaitu sehari sebelum lahir normal mencit dibedah bagian perut untuk melakukan penelitian.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat penelitian

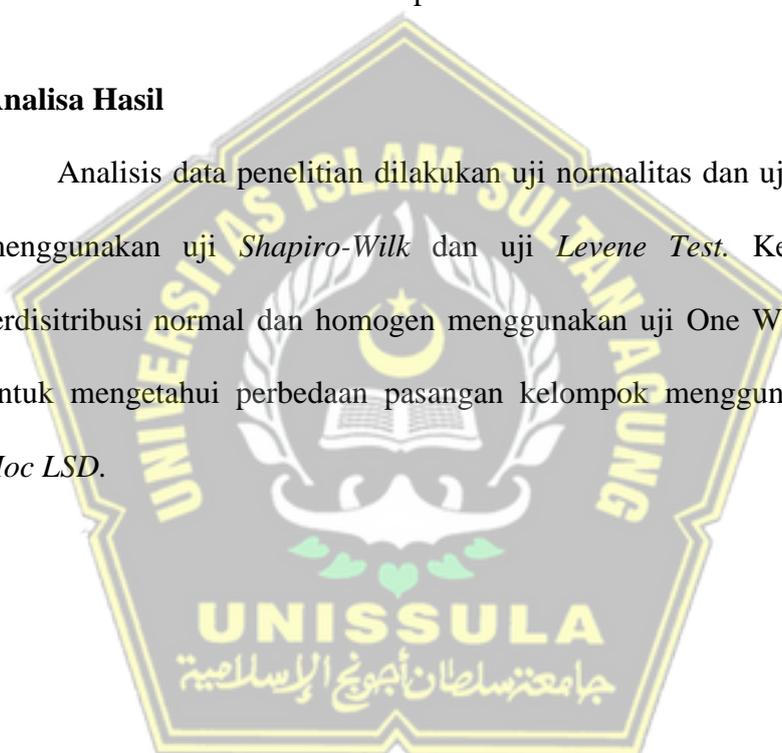
Pelaksanaan penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA, Universitas Negeri Semarang.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan November 2022.

3.8. Analisa Hasil

Analisis data penelitian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene Test*. Kemudian hasil terdistribusi normal dan homogen menggunakan uji One Way Anova dan untuk mengetahui perbedaan pasangan kelompok menggunakan uji *Post Hoc LSD*.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap penurunan jumlah fetus mencit hamil. Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA, Universitas Negeri Semarang selama kurang lebih 18 hari. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit hamil sebagai hewan coba yang sudah sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. Kelompok kontrol (K1) diberi pakan standar dan aquades; kelompok perlakuan

1 (K2) diberi pakan standar, aquades dan ekstrak buah nanas muda dosis 0,02mg/0,1ml/10gBB; kelompok perlakuan 2 (K3) diberi pakan standar, aquades dan ekstrak buah nanas muda dosis 0,04mg/0,1ml/10gBB; kelompok perlakuan 3 (K4) diberi pakan standar, aquades dan ekstrak buah nanas muda dosis 0,08mg/0,1ml/10gBB. Penelitian ini ialah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *Post Test Only-Control Group Design*.

Pada hari penelitian hari ke-18 setelah dilakukan adaptasi dengan pakan standar selama 5 hari dan perlakuan pada setiap kelompok maka akan dilakukan pembedahan perut mencit betina hamil untuk mendapatkan jumlah fetus. Hasil jumlah fetus pada setiap kelompok ditunjukkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Jumlah Fetus Antar Kelompok Perlakuan

Sampel	Kelompok K1	Kelompok K2	Kelompok K3	Kelompok K4
1	6	5	5	4
2	9	6	4	3
3	10	5	5	4
4	8	7	5	3
5	6	5	3	4
6	10	8	2	5
$\bar{X} \pm SD$	8,17±0,749	6±0,516	4±0,516	3,83±0,307

Pada kelompok kontrol (K1) didapatkan rerata jumlah fetus sejumlah 8,17 fetus, sedangkan pada kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak nanas muda mengalami penurunan jumlah fetus. Pada kelompok perlakuan 1 (K2) dengan pemberian ekstrak nanas muda dosis 0,02mg/0,1ml/10gBB memiliki rerata jumlah fetus yaitu 6 fetus. Peningkatan dosis pemberian ekstrak buah nanas terhadap jumlah fetus ternyata memiliki pengaruh yang dapat dilihat dari kelompok perlakuan 2 (K3) memiliki rerata jumlah fetus sebanyak 4 fetus dengan pemberian dosis ekstrak nanas muda 0,04mg/0,1ml/10gBB dan kelompok perlakuan 3 (K4) memiliki rerata jumlah fetus sebanyak 4,83 dengan pemberian dosis ekstrak nanas muda yang ditingkatkan menjadi 0,08mg/0,1ml/10gBB, sehingga kelompok perlakuan 3 (K4) menunjukkan dampak penurunan yang jumlah fetus terbanyak dibandingkan dengan kelompok lain dengan dosis ekstrak buah nanas tertinggi.

Tabel 4.2. Hasil Uji Analisis Normalitas, Homogenitas, *One Way Anova*

Kelompok	<i>p-value</i>		
	Normalitas	Homogenitas	<i>One Way Anova</i>
K1	0,158*	0,126**	0,000
K2	0,110*		
K3	0,110*		
K4	0,212*		

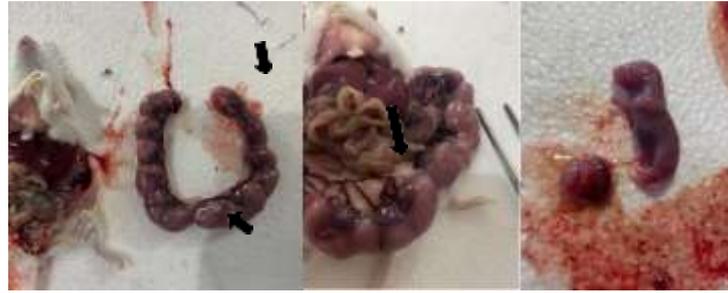
Keterangan: * = distribusi data normal; ** = varian data homogen.

Hasil uji analisis normalitas dan homogenitas pada kelompok penelitian didapatkan ($p > 0,05$) yang berarti distribusi data pada tiap kelompok penelitian normal dan homogen. Selanjutnya, hasil uji normalitas dan homogenitas memenuhi syarat penggunaan uji analisis *One Way Anova*, maka dilanjutkan uji analisis *One Way Anova* didapatkan nilai *p value* = 0,00 ($p < 0,05$) berarti dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah fetus pada keempat kelompok penelitian tersebut. Analisis selanjutnya akan dilakukan uji *post hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan rerata jumlah fetus antara kelompok penelitian.

Tabel 4.3. Hasil Uji *Post Hoc LSD* terhadap Jumlah Fetus

Jumlah Fetus	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,011*	0,000*	0,000*
K2	-	-	0,017*	0,011*
K3			-	0,831**
K4				-

Keterangan : * = ada perbedaan bermakna; ** = Tidak ada perbedaan bermakna



Gambar 4.1. Tampilan Foto Uterus Dan Bekas Implantasi (Gambar yang Diberi Panah Merupakan Bekas Implantasi)

Berdasarkan hasil dari tabel 4.3 didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap jumlah fetus ($p < 0,05$) pada pasangan kelompok Kelompok Kontrol (K1) dibandingkan dengan Kelompok perlakuan 1 (K2), kelompok perlakuan 2 (K3) dan Kelompok perlakuan 3 (K4). Pasangan kelompok perlakuan 1 (K2) juga memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan 2 (K3) dan kelompok perlakuan 4 (K4) yang dibedakan berdasarkan dosis pemberian ekstrak nanas muda. Akan tetapi pasangan kelompok perlakuan 2 (K3) dengan pemberian dosis 0,04mg/0,1ml/10gBB dengan kelompok perlakuan 3 (K4) dengan pemberian dosis 0,08mg/0,1ml/10grBB tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai p value ($p > 0,05$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak nanas muda memiliki pengaruh terhadap jumlah fetus.

4.2. Pembahasan

Pada penelitian ini menunjukkan terjadi penurunan jumlah fetus pada kelompok mencit hamil yang diberikan perlakuan ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,02mg/10grBB pada kelompok 2 (K2) 0,04mg/0,1 ml/10gBB pada kelompok 3 (K3) dan 0,08mg/0,1 ml/10gBB pada kelompok 4 (K4)

dibandingkan dengan kelompok kontrol atau K1. Peningkatan dosis ekstrak buah nanas muda cenderung diikuti dengan penurunan jumlah fetus pada kelompok perlakuan seperti kelompok 2 (K2) memiliki rerata jumlah fetus sebanyak 6 fetus; Kelompok 3 (K3) memiliki rerata jumlah fetus sebanyak 4 fetus; dan Kelompok 4 (K4) memiliki rerata jumlah fetus sebanyak 3,8 fetus. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Yulihastuti & Setyawati, (2018) menunjukkan penurunan rerata jumlah fetus, semakin tinggi tingkat dosis yang diberikan akan mengakibatkan terjadinya responn gangguan pertumbuhan, malformasi hingga kematian intrauterin yang semakin tinggi pada fetus selama masa kehamilan.

Berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa kelompok K2, K3 dan K4 yang diberikan perlakuan ekstrak buah nanas muda dengan dosis yang berbeda menunjukkan penurunan jumlah fetus dengan nilai *p value* ($p < 0,05$) yang berarti memiliki perbedaan yang signifikan dengan Kelompok K1, dengan penurunan jumlah fetus antar K2, K3 dan K4 menurun secara berurutan sejalan dengan peningkatan dosis yang diberikan. Kandungan bromelin yang banyak terdapat pada buah nanas muda merupakan enzim proteolitik eksogen golongan proteinase sistein yang dapat melakukan aktivitas hidrolitik pada jaringan ikat terutama terhadap terhadap kolagen dibandingkan terhadap protein myofibrilar yang lain (Ionescu dkk., 2018). Aktivitas kolagenase bromelin dengan menghidrolisis kolagen oleh bromelin dapat menurunkan bobot badan, serta pertumbuhan dan perkembangan fetus secara keseluruhan (Mathew-Steiner dkk., 2021). Hidrolisis kolagen oleh

bromelin terutama kolagen tipe III dapat menyebabkan dinding pembuluh darah pecah dan terjadilah hemoragi pada fetus yang kemudian akan menghambat pasokan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan fetus untuk proses pertumbuhan, perkembangan, maupun osteogenesis. Sejalan dengan hasil penelitian, peningkatan dosis ekstrak buah nanas muda cenderung diikuti penurunan jumlah fetus hidup karena diduga kematian fetus terjadi sejak dalam kandungan belum selesai mengalami perkembangan atau gagal berkembang dan mengalami resorpsi fetus (Setyawati & Yulihastuti, 2011).

Hasil dari penelitian ini menjelaskan bahwa pemberian ekstrak buah nanas muda memberikan pengaruh terhadap banyaknya jumlah fetus, namun masih terdapat keterbatasan dalam penelitian ini yaitu peneliti tidak melakukan pemeriksaan lebih terhadap fetus, sehingga tidak diketahuinya dampak lain terhadap perkembangan organ-organ dalam fetus yang masih bertahan setelah induknya diberikan perlakuan ekstrak buah nanas muda.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat penurunan jumlah fetus mencit yang diberikan ekstrak buah nanas muda.
- 5.1.2. Pemberian ekstrak buah nanas muda berpengaruh terhadap jumlah fetus mencit.

5.2. Saran

- 5.2.1. Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian mengenai ekstrak bromelin.



DAFTAR PUSTAKA

- Apsari, D. D., Purwantiningrum, D. A., & Soeharto, S. (2014). Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda dan Ekstrak Buah Nanas Tua Terhadap Kontraktilitas Uterus Terpisah Marmut (*Cavia porcellus*). *Majalah Kesehatan FKUB*, 1(2), 117–124.
- Ardiansyah, R. (2010). *Budidaya Nanas*. JP Books.
- Cunningham, F. G. (2013). *Obstetri Williams* (23rd ed). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Dewi, R. (2017). Efek Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda dan Tua (*Ananas. C. L. Merr*) Terhadap Kejadian Abortus pada Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Bahana Kesehatan Masyarakat*, 1(1), 1–7.
- Dukhani, A. (2013). *Ananas comosus* (L.) Merr., bromeliaceae. *Medicinal Plant Monographs*.
- Giawa, N., Oktaviance, R., & Sitepu, A. B. (2021). Gambaran Deteksi Dini Tentang Abortus Imminens pada Ibu Hamil di Praktek Bidan Mandiri Romauli Silalahi Medan Marelان Tahun 2021. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 7(2). <https://doi.org/10.33143/jhtm.v7i2.1803>
- Herrmann, K., Pistollato, F., & Stephens, M. L. (2019). Food for thought ... beyond the 3Rs: Expanding the use of human-relevant replacement methods in biomedical research. *Altex*, 36(3), 343–352. <https://doi.org/10.14573/altex.1907031>
- Hey-Cunningham, A. J., Markham, R., Fraser, I. S., & Berbic, M. (2013). Dysregulation of Vascular Endothelial Growth Factors and Their Neuropilin Receptors in the Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Reproductive Sciences*, 20(11), 1382–1389.
- Hogan, B., Beddington, R., Costantini, F., & Lacy, E. (2014). *Manipulating the Mouse Embryo. A Laboratory Manual* (2nd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- IACUC. (2020). *Guidelines for the Use of Cervical Dislocation for Rodent Euthanasia*. The University of Texas.
- Ionescu, A., Aprodu, I., & Pascaru, G. (2018). Effect of papain and bromelin on muscle and collagen proteins in beef meat. *Food Technology, New Series, II*, 31.
- Kola, I., & Folb, P. I. (2015). The Effects of Cyclophosphamide on Alkaline Phosphatase Activity and on in vitro Post-Implantation Murine Blastocyst

- Development. *Development Growth & Differentiation*, 27(5), 645–651.
- Kusumawati, D. (2004). *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press.
- Louis, chevalier de J. (2009). *Natural Liberty*. Michigan Publishing.
- Mathew-Steiner, S. S., Roy, S., & Sen, C. K. (2021). Collagen in Wound Healing. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/bioengineering8050063>
- Muflihah, I. S. (2019). Pengaruh Konsumsi Herbal Terhadap Kontraksi Alamiah Pada Ibu Bersalin. *Jurnal Kesehatan*, 12, 1–19.
- Muzzaman, M. A. K. (2009). Pengaruh Ekstrak Nanas Muda (*Ananas comosus L. Merr*) Terhadap Kontraktilitas Otot Polos Uterus Terpisah Dari Marmut Betina (*Cavia porcellus*). Universitas Muhammadiyah Malang.
- Nugroho, R. A. (2018). *Mengenal Mencit sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press.
- Pramana, C. (2021). *Praktis Klinis Ginekologi*. Media Sains Indonesia.
- Priyandoko, D. (2015). Efek Asam Metoksiasetat Terhadap Perkembangan Embrio Praimplantasi dan Kualitas Blastokista Mencit (*Mus musculus*) *Swiss Webster*. Institut Teknologi Bandung.
- Setyawati, I., & Yulihastuti, D. (2011a). Reproductive Performance And Fetus Skeletal Development Of Mice After Treated By Young Pineapple Fruit Extract. *Jurnal Veteriner*, 12, 192–199.
- Setyawati, I., & Yulihastuti, D. A. (2011b). Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda. *Jurnal Veteriner*, 12(3), 192–199.
- Setyawati, I., & Yulihastuti, D. A. (2011c). Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda Reproductive Performance And Foetus Skeletal Development Of Mice After Treated By Young Pineapple Fruit Extract. 12(3), 192–199.
- Silaban, I., & Rahmanisa, S. (2016). Pengaruh Enzim Bromelin Buah Nanas (*Ananas comosus L.*) Terhadap Awal Kehamilan. *Majority*, 5(4), 80–85.
- Sitasiwi, A. J. (2009). Efek Paparan Tepung Kedelai dan Tepung Tempe sebagai Sumber Fitoestrogen terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus L.*). *ANATOMI FISILOGI*, 17(1), 62–71.

- Tochi, B. N., Wang, Z., Xu, S.-Y., & Zhang, W. (2008). Therapeutic Application of Protease (Bromelain): A Review. In *Pakistan Journal of Nutrition* (Vol. 7, Issue 4, pp. 513–520). <http://scialert.net/qredirect.php?doi=pjn.2008.513.520&linkid=pdf>
- Utami, P., & Puspaningtyas, D. E. (2013). *The Miracle of Herbs*. Agromedia Pustaka.
- Van Mourik, M. S. M., Macklon, N. S., & Heijnen, C. J. (2009). Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *Journal of Leukocyte Biology*, 85(1), 4–19.
- Widyaningrum, H. (2011). *Kitab Tanaman Obat Nusantara*. Media Pressindo.
- Yulihastuti, D. A., & Setyawati, I. (2018). Penampilan Reproduksi Dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit (*Mus Musculus L.*) Setelah Pemberian Ekstrak Nanas (*Ananas Comosus*) Muda. *April*, 1–24.
- Zulfikar. (2014). Gambaran Penyakit Infeksius Pada Ternak Sapi Dan Cara Pencegahan. *Lentera: Jurnal Ilmiah Sains Dan Teknologi*, 1–8.

