

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NANAS MUDA (*Ananas***

***commosus*) TERHADAP MORFOMETRI FETUS**

**Studi Eksperimen Pada Mencit Hamil (*Mus musculus*)**

**Skripsi**

Untuk memenuhi persyaratan memperoleh

gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh

**Azrial Maulidiyah**

**30101900041**

FALKUTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

**SKRIPSI**

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

Yang dipersiapkan dan disusun oleh  
**Azrial Maulidiyah**  
30101900041

Telah diperlihatkan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 14 Maret 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

Dr.Drs. Istarahanto Isra'fil, M.Si

dr. Yulice Soraya Nur Intan, Sp.OG

Pembimbing II

dr. Ika Rosdiana, Sp.KFR

dr. Citra Primavita Mavangsari, Sp.A

Semarang, 14 Maret 2023

Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Sultan Agung  
Dekan.



**SURAT PERYATAAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Azrial Maulidiyah

NIM : 30101900041

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

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

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, 11 Maret 2023



Azrial Maulidiyah

## PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Dengan memanjatkanpuji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari segala bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung berupa bimbingan, dukungan, dan doa dari semua pihak. Saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

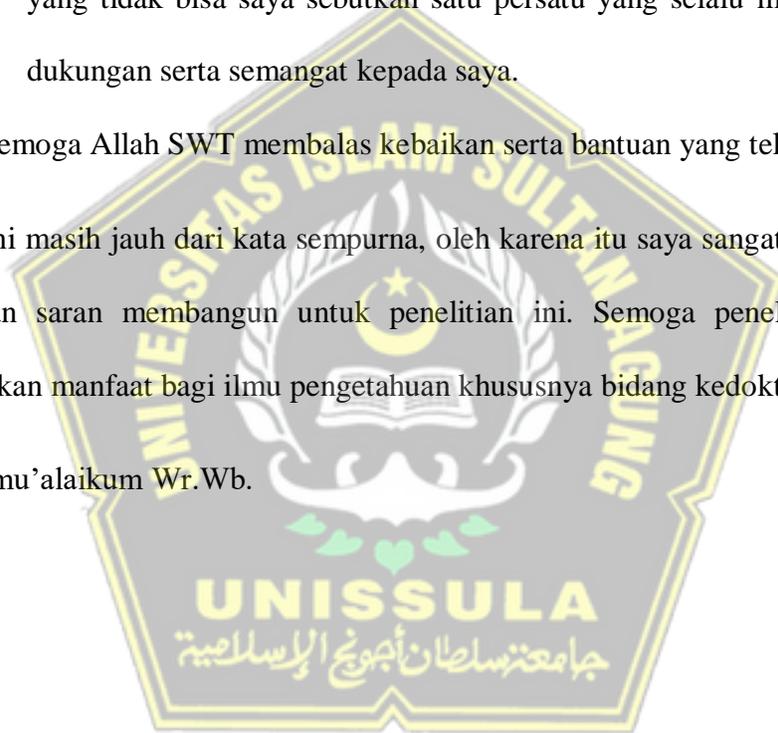
1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF,SH selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. Drs. Ishrahnanto Isradji, M.Si dan dr. Ika Rosdiana, Sp.KFR selaku Dosen Pembimbing saya yang telah sabar dan penuh kesanggupan memberikan bimbingan, saran dan dorongan sehingga penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai.
3. dr. Yulice Soraya, Sp.OG dan dr. Citra Primavita, Sp.A selaku dosen penguji saya yang telah bersedia memberikan waktunya dalam menguji dan memberi kritik juga saran Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Keluarga saya yang telah memberikan kasih sayang, cinta, doa restu, perhatian, motivasi sehingga skripsi ini terselesaikan
5. Teman-teman saya Vorticossa'19 yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini
6. Sahabat-sahabat saya Novenda, Arina, Sherly, Lintang dan yang lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang selalu memberikan doa, dukungan serta semangat kepada saya.

Semoga Allah SWT membalas kebaikan serta bantuan yang telah diberikan.

Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu saya sangat mengharapkan kritik dan saran membangun untuk penelitian ini. Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.



Semarang, 11 Maret 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	i
Surat Pernyataan.....	ii
Prakata.....	iii
Daftar Isi.....	v
Daftar Tabel.....	ix
Daftar Gambar .....	x
Daftar Lampiran.....	xi
Prakata.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
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 .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1. Morfometri Fetus.....	5

2.1.1.	Definisi .....	5
2.1.2.	Organ Reproduksi Mencit .....	5
2.1.3.	Siklus Estrus .....	8
2.2.	Buah Nanas Muda .....	10
2.2.1.	Definisi Buah Nanas .....	10
2.2.2.	Kandungan Buah Nanas .....	11
2.2.1.	Enzim Bromelin .....	12
2.2.3.	Definisi Ekstrak Buah Nanas .....	16
2.2.4.	Uji Teratogenik .....	17
2.3.	Pemilihan Hewan Percobaan .....	17
2.4.	Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda Terhadap Morfometri Fetus.....	18
2.5.	Kerangka Teori.....	21
2.6.	Kerangka Konsep .....	22
2.7.	Hipotesis .....	22
BAB III METODE PENELITIAN .....		23
3.1.	Jenis Penelitian .....	23
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	23
3.2.1.	Variabel.....	23
3.3.	Definisi Operasional.....	23
3.3.1.	Ekstrak Buah Nanas Muda .....	23
3.3.2.	Berat Badan Fetus .....	24
3.3.3	Panjang Badan Fetus.....	24

3.4.	Populasi dan Sampel .....	24
3.4.1.	Populasi.....	24
3.4.2.	Sampel .....	24
3.4.3.	KriteriaSampel .....	24
3.5.	Alat dan Bahan Penelitian.....	25
3.5.1.	Alat Penelitian .....	25
3.5.2.	Bahan Penelitian.....	26
3.6.	Cara Penelitian.....	26
3.6.1.	PengajuanEthicalClearence .....	26
3.6.2.	Carapembuatanekstrakbuahnanas .....	26
3.6.3.	ProsedurPenelitian .....	28
3.6.4.	PersiapanHewanCoba .....	29
3.6.5.	PemberianPerlakuan .....	30
3.6.6.	Cara Memberikan Ekstrak Buah Nanas Muda Dengan Sonde .....	30
3.7.	Alur penelitian .....	32
3.8.	Tempat dan waktu Penelitian .....	33
3.8.1.	TempatPenelitian .....	33
3.8.2.	WaktuPenelitian .....	33
3.9.	Analisa Hasil.....	33
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>34</b>
4.1.	Hasil Penelitian.....	34
4.2.	Pembahasan.....	38

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1.    Kesimpulan.....	43
5.2.    Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN.....	44



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1. Kandungan Gizi Buah Nanas dalam 100 gram.....	12
Tabel 4.1. Hasil Morfometri Fetus Antar Kelompok Perlakuan.....	35
Tabel 4.2. Hasil Uji Analisis Normalitas, Homogenitas dan <i>Kruskal-Wallis</i> .....	36
Tabel 4.3. Hasil Uji <i>Mann -Whitney</i> Terhadap Berat Badan Fetus.....	37
Tabel 4.4. Hasil Uji <i>Mann – Whitney</i> Terhadap Panjang Badan Fetus.....	37



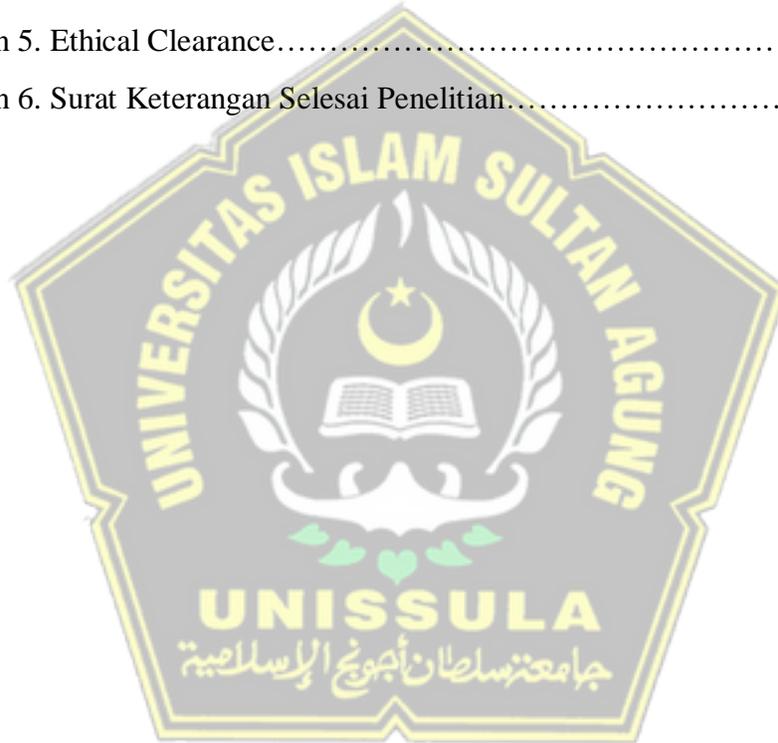
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Reproduksi Mencit Betina.....	7
Gambar 2.2. Mekanisme Bromelin terhadap Morfometri.....	20
Gambar 2.3. Kerangka Teori.....	21
Gambar 2.4. Kerangka Konsep.....	22
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	32
Gambar 4.1. Panjang badan fetus K1 dan K4.....	38



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Deskripsi data morfometri fetus antar kelompok.....	45
Lampiran 2. Hasil analisis normalitas distribusi data dan homogenitas varian data dengan uji Shapiro-Wilk dan Lavene Test.....	49
Lampiran 3. Hasil Uji analisis deskriptif dan signifikansi perbedaan morfometri fetus dengan uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney.....	50
Lampiran 4. Proses Penelitian.....	53
Lampiran 5. Ethical Clearance.....	54
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	55



## INTISARI

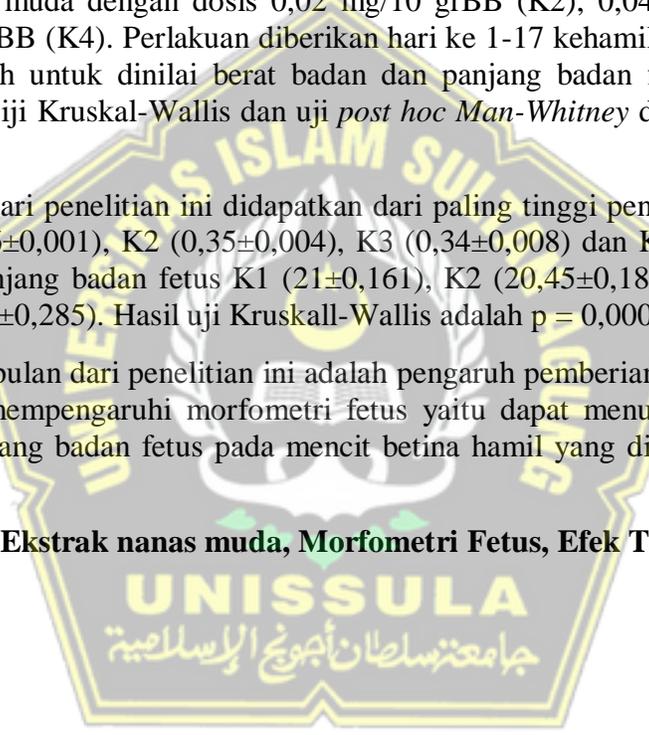
Masyarakat Indonesia memiliki keyakinan bahwa ibu hamil tidak boleh mengonsumsi nanas. Nanas muda (*Ananas comosus*) memiliki kandungan bromelin yang dapat mengganggu morfometri fetus yang dinilai dari berat fetus dan panjang fetus. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda (*Ananas comosus*) terhadap morfometri fetus mencit hamil.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain *post test only control group design*. Penelitian ini dilakukan pada 24 induk mencit yang hamil yang dibagi jadi 4 kelompok: kelompok kontrol (K1) dan 3 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak nanas muda dengan dosis 0,02 mg/10 grBB (K2), 0,04 mg/10 grBB (K3), 0,08 mg/10 grBB (K4). Perlakuan diberikan hari ke 1-17 kehamilan, pada hari ke -18 mencit dibedah untuk dinilai berat badan dan panjang badan fetus. Analisis hasil menggunakan uji Kruskal-Wallis dan uji *post hoc Man-Whitney* dengan IBM Statistic SPSS.

Hasil dari penelitian ini didapatkan dari paling tinggi penurunan berat badan fetus K1 ( $0,36 \pm 0,001$ ), K2 ( $0,35 \pm 0,004$ ), K3 ( $0,34 \pm 0,008$ ) dan K4 ( $0,32 \pm 0,007$ ) dan penurunan panjang badan fetus K1 ( $21 \pm 0,161$ ), K2 ( $20,45 \pm 0,185$ ), K3 ( $20,32 \pm 0,23$ ) dan K4 ( $19,82 \pm 0,285$ ). Hasil uji Kruskal-Wallis adalah  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda dapat mempengaruhi morfometri fetus yaitu dapat menurunkan berat badan fetus dan panjang badan fetus pada mencit betina hamil yang diberikan ekstrak buah nanas muda

**Kata kunci : Ekstrak nanas muda, Morfometri Fetus, Efek Teratogenik**



**DAFTAR SINGKATAN**

Bax	: <i>Bcl-2 associated protein</i>
Bcl-2	: <i>B cell Lymphoma-2</i>
Cox-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
MCF-7	: <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
ADP	: <i>Adenosin Difosfat</i>
PT	: <i>Protrombin Time</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGF2	: <i>Prostaglandin F2-Alpha</i>
PGE1	: <i>Prostaglandin E1</i>
PGHS-2	: <i>Prostaglandin H Synthase 2</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Kehamilan terjadi pada perempuan dengan proses perkembangan dari embrio hingga berkembang menjadi janin di dalam Rahim seorang wanita (Ariestanti dkk, 2020). Proses kehamilan didahului dengan terjadinya ovulasi sehingga ovum bermigrasi dan bertemu dengan sperma yaitu proses konsepsi kemudian terjadi implantasi pada uterus dan terjadinya pembentukan plasenta sehingga janin dapat tumbuh hingga aterm. Keseimbangan gizi ibu hamil adalah keseimbangan antara zat gizi yang dibutuhkan ibu hamil untuk menjaga kesehatan ibu dan tumbuh kembang janin, yang dapat dipenuhi dengan asupan gizi dari berbagai makanan. Selama masa kehamilan, calon ibu membutuhkan nutrisi yang lebih banyak dibandingkan dengan ibu yang tidak hamil, karena makanan ibu hamil adalah yang dibutuhkan untuk dirinya sendiri dan janin yang dikandungnya. Begitu juga jika pola makan ibu tidak tercukupi maka pertumbuhan dan perkembangan janin dapat terganggu (Sabriana dkk, 2022)

Ibu dengan gizi buruk dapat menyebabkan penurunan berat plasenta dan panjang plasenta. Ibu dengan nutrisi yang tidak adekuat mengakibatkan pasokan darah ke plasenta menurun sehingga transport gizi ke janin juga akan berkurang (Retni dkk, 2016). Namun, di kalangan

masyarakat terdapat unsur kebudayaan maupun pendapat tertentu yang mempengaruhi kehamilan. Salah satu pendapat di masyarakat tentang masa kehamilan adalah pantangan makan buah nanas karena dapat mengganggu kehamilan (Manganti, 2021).

Menurut penelitian (Silaban and Rahmanisa, 2016) pengaruh ekstrak buah nanas dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan fetus selama masa kehamilan, seperti penurunan berat badan dan panjang tubuh pada fetus secara keseluruhan serta dapat menimbulkan terjadinya abortus. Buah nanas (*Ananas comosus*) mengandung beberapa nutrisi yaitu glukosa, vitamin A, mikronutrien (kalium, natrium, magnesium dan besi) dan kandungan enzim dari hasil campuran proteasi sistein sekitar 95% disebut bromelin (*bromelain*) (Sawano dkk, 2008) Bromelin memiliki efek antiinflamasi sehingga bermanfaat di bidang kedokteran (Chakraborty dkk, 2021) Akan tetapi, enzim bromelin yang terkandung dalam buah nanas apabila dikonsumsi secara berlebihan dapat menyebabkan efek abortifikasi selama masa kehamilan seperti menghambat implantasi, meningkatkan kontraksi uterus, serta menjadi agen teratogenik yang dapat menyebabkan gangguan organogenesis pada masa pertumbuhan dan perkembangan fetus (Tochi dkk, 2008). Penelitian tentang aktivitas bromelin pada mencit hamil menunjukkan efek teratogenik yang menyebabkan gangguan pada klasifikasi tulang, penurunan bobot dan panjang tubuh tidak normal serta bentuk teringan yang merupakan efek teratogenik oleh bromelin (Silaban and Rahmanisa, 2016)

Masyarakat memiliki keyakinan tersendiri tentang nanas yang dapat menyebabkan potensi aborsi sehingga tidak boleh dikonsumsi oleh ibu hamil (Yulihastuti and Setyawati, 2018). Enzim bromelin yang terkandung pada nanas muda tergantung oleh tingkat pH, tingkat kematangan buah, konsentrasi dan waktu. Kadar bromelin lebih banyak ditemukan pada buah nanas muda dibandingkan buah yang sudah tua. Nanas yang matang memiliki kandungan asam dengan pH 3,0-3,5 sehingga kandungan enzim bromelin akan berkurang karena terjadi denaturasi (Pavan dkk, 2012). Berdasarkan hal tersebut maka uji teratogenik dari buah nanas muda perlu dilakukan sehingga dokter dapat memberikan edukasi untuk tidak mengonsumsi buah nanas muda pada masa kehamilan (Silaban and Rahmanisa, 2016) 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 (Labesa and Kristanto, 2017).

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak buah nanas muda berpengaruh terhadap morfometri fetus?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap morfometri fetus.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak nanas muda terhadap panjang badan fetus.

1.3.2.2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak nanas muda terhadap berat badan fetus.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi pengembangan ilmu mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap morfometri fetus pada mencit betina.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Memberikan informasi kepada mahasiswa dan masyarakat mengenai Pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap morfometri fetus pada mencit betina.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Morfometri Fetus**

##### **2.1.1. Definisi**

Morfometri adalah pengukuran bentuk atau struktur suatu organisme. Pengukuran morfometri fetus meliputi berat badan fetus dan panjang badan fetus. Faktor-Faktor yang dapat mempengaruhi morfometri fetus bisa disebabkan dari makanan yang dimakan oleh induk. Kehilangan berat badan dan panjang badan adalah bentuk paling ringan dari efek teratogenik dan merupakan parameter yang sensitif. Gangguan ontogenetik rahim dapat menyebabkan kelainan, termasuk kelahiran dengan berat badan tidak normal. Penurunan berat dan panjang janin merupakan tanda hambatan pertumbuhan janin (Labesa and Kristanto, 2017).

##### **2.1.2. Organ Reproduksi Mencit**

Mencit betina memiliki organ reproduksi berupa ovarium dan ductus ovarii. Ductus ovarii berfungsi untuk menerima sperma hingga terjadi proses pembuahan di oviduk. Ductus ovarii juga berfungsi untuk tempat penerimaan telur. Proses pembuahan terjadi saat sperma bertemu sel telur di oviduk dan kemudian terjadi proses implantasi di uterus. Hormon estrogen dan progesterone menjadi pengatur dari pertumbuhan epitel dan otot di organ reproduksi mencit betina (Samsinar, 2018).

##### 1. Ovarium

Ovarium merupakan kelenjar dengan bentuk oval atau biji yang terletak di bawah tuba uterin, di dekstra dan sinistra uterus dan berdempetan dengan mesovarium bagian posterior. Ovarium selain sebagai kelenjar yang mensekresi hormone juga dapat memproduksi telur. Perkembangan telur dimulai dari folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier dan folikel *de Graaf* hingga kemudian menjadi korpus rubrum, korpus luteum, dan korpus albikan.

## 2. Oviduk

Merupakan sepasang saluran yang menjadi penghubung antara ovarium dengan uterus. Oviduk terdiri dari bagian interstisialis, bagian isthmus, bagian ampulla, dan infundibulum. Saat ovulasi, ovum akan disapu ke dalam ujung oviduk yang berfimbria. Di sini juga terjadi kapasitasasi sperma, fertilisasi, dan pembelahan embrio. Hormone progesterone dan estrogen disini menyebabkan kontraksi muskuler yang menyebabkan sperma dapat menuju ke oviduk dan ovum ke uterus.

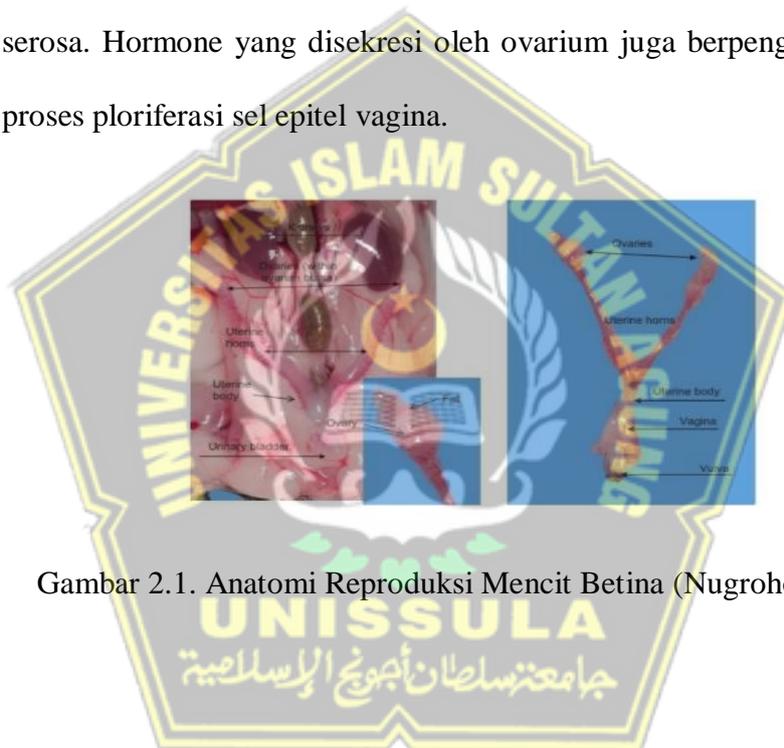
## 3. Uterus

Uterus adalah organ yang terdiri dari lapisan otot yang tebal untuk perlindungan fetus. Uterus memiliki banyak pembuluh darah untuk suplai nutrisi fetus. Dinding uterus terdiri dari 3 lapisan, yaitu membran parametrium, miometrium, dan endometrium. Parametrium merupakan lapisan terluar yang membungkus uterus yang terdiri dari jaringan ikat. Miometrium merupakan lapisan ke dua yang terdiri dari otot polos.

Endometrium merupakan tempat nidasi atau implantasi serta perkembangan embrio.

#### 4. Vagina

Vagina mencit terdiri dari vestibulum yang ada diluar dan vagina posterior yang terdapat di muara uterus sampai serviks. Lapisan vagina dari dalam keluar adalah tunika mukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa. Hormone yang disekresi oleh ovarium juga berpengaruh terhadap proses ploriferasi sel epitel vagina.



Gambar 2.1. Anatomi Reproduksi Mencit Betina (Nugroho, 2018)

### 2.1.3. Siklus Estrus

Hewan polestrus yang memiliki siklus perkembangbiakan berulang – ulang salah satunya adalah mencit (*Mus musculus*). Organ reproduksi jantan dan betina dikatakan matang jika sudah mencapai umur 10 – 12 minggu. Siklus estrus mencit berakhir dalam waktu 6 hari. Mencit betina hanya akan bersenggama dengan mencit jantan selama fase estrus, yaitu ketika sel telurnya telah siap untuk dibuahi, kadang kopulasi dapat terjadi 5 jam pre ovulasi sampai 8 jam post ovulasi. Siklus estrus mencit terdiri dari (Astuti, 2022) :

1. Fase pertama dari siklus estrus adalah proestrous yang ditandai dengan jumlah sel berinti dan ditandai dengan peningkatan hormon estrogen. Pada vagina ditandai dengan sedikit lubang di vulva berwarna merah muda, bengkak, dan lembab, dan muncul bibir vagina lebih jelas
2. Estrus adalah tahap sel yang muncul dibawah mikroskop dan tampak berkeratin dan lebih dominan sek epitel skuamosa. Tahap ini terlihat pada vagina mencit yang berwarna merah cerah, relatif lembab, dan lubang vagina lebih membuka. Mencit betina siap dikawinkan dengan mencit betina jantan, mencit betina akan mengeluarkan hormon feromon sebagai penarik mencit jantan. Pada tahap ini mencit betina akan tampak agresif karena merupakan puncak fase birahi.

3. Mestruasi adalah tahap sel epitel lebih dominan terdapat pada leukosit. Pada vulva mencit betina tidak terjadi pembengkakan, berwarna pink pucat, lubang vagina tidak terlalu terbuka seperti fase estrus.

4. Diestrus adalah tahap tidak terdapat sel epitel skuamosa dan lebih terlihat sel berinti saat dilihat menggunakan mikroskop. Pada vagina mencit betina tampak luar terlihat tertutup lubang vagina ( vagina plug ), vagina dalam keadaan kering

Keberhasilan perkawinan mencit ditandai dengan adanya sumbat vagina yang merupakan hari ke-0 kehamilan, zigot akan berkembang menjadi embrio dan embrio akan memperoleh kebutuhan makanan melalui induk melalui organ ekstra embrio yaitu plasenta. Pembentukan plasenta dimulai dari kehamilan ke 8. Periode kehamilan mencit akan berlangsung selama 9-21 hari. Untuk pertumbuhan embrio terdiri dari 5 periode (Nugroho, 2018):

1. Periode persiapan yaitu mencit betina dan mencit jantan disiapkan untuk dilakukan perkawinan.

2. Periode pembuahan yaitu mencit jantan dan betina kawin sehingga gamet menuju tempat pembuahan sehingga gamet melakukan fertilisasi.

3. Periode pertumbuhan awal yaitu setelah terjadi fertilisasi , zygote yang terbentuk akan terimplantasi dan berlangsung bila endometrium berada di dalam fase sekresi.

4. Periode antara yaitu kelenjar di uterus mengandung banyak glikoprotein dan glikogen serta pembuluh darah mengalami pelebaran.

5. Periode pertumbuhan akhir yaitu lapisan lamina propria mengalami pembengkakan dan penebelan pada endometrium sekitar 5 mm.

## 2.2. Buah Nanas Muda

### 2.2.1. Definisi Buah Nanas

Nanas adalah buah dengan nama latin *Ananas comosus*. Di Indonesia awal mula tanaman buah nanas hanya sebagai tanaman pekarangan sampai meluas dikebunkan oleh petani Indonesia di seluruh wilayah nusantara. Biasanya buah nanas dipelihara di daerah tropik dan sub tropik. Buah nanas merupakan buah tahunan dengan ciri – ciri tinggi sekitar 50-150 cm. Tunas dari nanas terdapat pada bagian pangkal. Nanas memiliki daun dengan bentuk yang terkumpul pada roset akar dan pada bagian ujungnya melebar. Daun berbentuk seperti pedang, panjang hingga 120 cm, tebal, lebar hingga 6 cm dengan ujung yang lancip seperti duri. Daun nanas memiliki tepi yang berduri yang membengkok ke atas, sisi bawah bersisik putih, berwarna hijau atau hijau kemerahan. Buah nanas sendiri memiliki daging dengan bentuk bulat, panjang, berwarna hijau jika belum masak, dan berwarna kuning ketika sudah masak. Rasa buah nanas asam sampai manis (Rivaldi and Rasyid, 2021).

### 2.2.2. Kandungan Buah Nanas

Nanas yaitu buah yang mengandung serat dan air. Buah nanas mengandung serat sebesar 1,4gram dan air sebesar 86,37gram tiap 100gram daging buah nanas. Kandungan serat yang cukup tinggi menjadikan nanas cocok dikonsumsi sebagai obat pencahar (konstipasi) atau sembelit. Buah nanas memiliki banyak kandungan dan manfaat yang baik bagi tubuh, buah nanas dapat membuat sistem pertahanan tubuh menjadi lebih baik atau kuat. Kandungan yang terkandung dalam buah nanas yaitu Vitamin C, dekstrosa, sukrosa, niasin, kalsium, magnesium, besi, fosfor, natrium, kalium, polifenol serta enzim bromelin yang dapat mengatasi berbagai penyakit aterosklerosis (penyempitan pembuluh darah), beri – beri hingga tumor,. Enzim bromelin dalam buah nanas dapat memperbaiki dari profil lipid (T.Umi Ghoni., 2022). Selain itu, buah nanas mengandung vitamin A (Silaban and Rahmanisa, 2016). Buah nanas tidak hanya mengandung enzim bromelin dan serotonin, namun juga mengandung berbagai zat gizi yang cukup lengkap. Buah nanas mempunyai kandungan klor, iodium, fenol yang mempunyai efek membunuh bakteri (Marsela dkk, 2015). Selain buahnya yang mempunyai banyak manfaat, kulit nanas juga mengandung vitamin A dan C, karotenoid, flavonoid, tannin, alkaloid, kalsium, fosfor, magnesium, besi, natrium dan enzim bromelin (Mohammadi dkk, 2017).

Tabel 2.1. Kandungan Gizi Buah Nanas dalam 100 gram.

Komponen	Dalam buah segar
Air	86,5 g
Energi	49 Kcal
Lemak	0,43 g
Protein	0,39 g
Karbohidrat	12,39 g
Serat	1,2 g
Kalium	113 mg
Fosfor	7 mg
Besi	0,37 mg
Natrium	1 mg
Magnesium	14 mg
Kalsium	7 mg
Seng	0,08 mg
Vitamin C	15,4 mg
Vitamin A	23 UI
Vitamin B1	0,092 mg
Vitamin B2	0,036 mg
Vitamin E	0,10 mg
Niasin	0,41 mg

Sumber : (Silaban and Rahmanisa, 2016).

### 2.2.1. Enzim Bromelin

Enzim bromelin adalah endopeptidase pusat aktifnya memiliki gugus sulfhidril. Pada dasarnya enzim ini diperoleh dari jaringan keluarga tumbuhan nanas (*Ananas sativus*) (Maryam, 2009). enzim bromelin (*bromealin*) yang merupakan 95%-campuran protease sistein, yang dapat menghidrolisis protein (*proteolisis*) dan tahan panas, dimanfaatkan juga sebagai bahan kontrasepsi KB untuk memperjarang kehamilan (Silaban and Rahmanisa, 2016). Beberapa contoh mekanisme dari efek bromelin terhadap tubuh (Chakraborty dkk, 2021).

#### A. Aktivitas anti kanker

Buah nanas mengandung enzim bromelin yang sudah teridentifikasi berfungsi sebagai anti kanker. Proses penghambatan terjadi melalui peningkatan ekspresi p53, Bax dan penurunan dari ekspresi Cox-2 dan Bcl-2. Proses ini menunjukkan terjadinya apoptosis. Senyawa yang digunakan untuk terapi kanker dapat menyebabkan kerusakan DNA seluler melalui p53 yang mengarah pada apoptosis yang menunjukkan bahwa senyawa bromelin dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker MCF-7 (Diyenda Ainun Nida, 2021).

#### B. Efek anti inflamasi

Bromelin mengaktifkan sel natural killer dan meningkatkan produksi stimulator granulosit, makrofag, koni, IL-2, IL-6 dan menurunkan aktivasi sel T helper sehingga bromelin dapat menurunkan beberapa mediator inflamasi dan telah terbukti bahwa enzim bromelin berperan penting sebagai agen anti-inflamasi. Sebelum operasi bromelin dapat mengurangi rasa sakit dan luka setelah operasi yang dapat menyebabkan peradangan. Menurut (Putri and Anita, 2017) penelitian tentang wanita yang melakukan episiotomi menunjukkan bahwa bromelin efektif dalam mengurangi pembengkakan, memar, nyeri setelah melakukan operasi episiotomi. Saat ini bromelin banyak digunakan sebagai pengobatan peradangan akut dan cedera olahraga.

#### C. Efek anti mikroba

Bromelin bertindak sebagai agen antibakteri dengan menghambat pertumbuhan bakteri usus, seperti *Vibrio cholera* dan *Escherichia coli* (E.

*coli*). Bromelin menghentikan produksi enterotoksin bakteri *E.coli* (ETEC) dan mencegah diare yang disebabkan oleh *E.coli*. Infeksi ETEC bisa jadi diberantas menggunakan bromelin sebagai profilaksis. Bromelin dapat dimanfaatkan sebagai obat cacing agen terhadap nematoda gastrointestinal seperti *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichoderma viride*, dan *Trichurismuris*. Dampak sinergis dari bromelin juga telah diamati ketika digunakan bersamaan dengan antibiotik. Oleh karena itu, jelas bahwa dapat digunakan untuk menghancurkan organisme patogen usus yang berbeda. Bromelin juga dapat mengobati infeksi jamur. Pityriasis lichenoides chronica adalah kelainan kulit yang menghasilkan bintik-bintik kecil, bersisik, dan menonjol pada kulit, dan bromelin dapat menyembuhkannya secara efektif.

D. Efek pada koagulasi darah dan fibrinolitik

Fibrinolisis adalah pemecahan enzimatis fibrin dalam bekuan darah dan pembersihan yang aman fragmen bekuan. Bromelin secara efektif melakukan fibrinolisis dan membatasi koagulasi darah. Hal ini melebihi transformasi plasminogen menjadi plasma, yang dapat menghambat sintesis fibrin (protein yang diperlukan dalam pembekuan darah) Konsentrasi fibrinogen dalam serum juga dikurangi oleh bromelin. Dengan cara menekan Agregasi trombosit yang diinduksi ADP, bromelin menunda waktu protrombin (PT) dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT). Baik jalur intrinsik dan ekstrinsik mengakibatkan pembentukan fibrin. Namun, bromelin membatasi pembentukannya dengan mereduksi

beberapa intermediet kaskade pembekuan (khususnya, faktor X dan protrombin) dan meningkatkan fibrinolisis. Ini juga mengurangi prekallikrein (PK), dan dengan demikian, menghambat generasi bradikinin pada tempat inflamasi. Akibatnya, mengurangi edema dan rasa sakit, sementara meningkatkan sirkulasi di lokasi cedera (Chakraborty dkk, 2021)

#### E. Efek anti plak

Karies gigi dicegah dengan menyikat gigi lebih sering, sehingga mengurangi lamanya kontak gigi dengan sisa-sisa makanan. Agen antiplak dalam pasta gigi membantu mencegah pembusukan juga. 5% batang bromelin bermanfaat dalam pasta gigi sebagai agen antiplak. melakukan hal serupa rumus penelitian dalam pengambilan sampel bromelin kasar dari punuk nanas dalam pasta gigi dan memeriksa ketahanan mekaniknya selama 28 hari Bromelin memiliki sifat yang mirip dengan enzim proteolitik, yaitu memiliki kemampuan untuk menghidrolisis protein lain, seperti enzim rennin (renat), papain, dan fisin (Mohammadi dkk, 2017).

Bromelin dijadikan sebagai kontrasepsi karena dapat menyebabkan agregasi trombosit dan efek fibrinolitik (Yulihastuti and Setyawati, 2018). Aktivitas bromelin Dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk kematangan buah, pH dan konsentrasi. selain itu, enzim bromealin dapat menstimulasi pengeluaran prostaglandin, meningkatnya kadar prostaglandin dapat menyebabkan stimulasi dari kontraksi uterus (Apsari dkk, 2016)

Enzim bromelin juga dapat menekan pertumbuhan dari bakteri

pembentuk plak (Embisa dkk, 2016). Bromelin bertindak sebagai anti nyeri, anti edema, Debridement (pengangkatan kotoran kulit) Penyembuhan yang lebih cepat karena luka bakar luka, meningkatkan penyerapan antibiotik, sangat bermanfaat untuk pengobatan pascaoperasi. Efek anti-inflamasi bromelin bisa mengurangi ekspresi mRNA ekspresi mengkode sitokin pro-inflamasi Leukosit manusia bromelin Juga meningkatkan mikrosirkulasi hati (Yulihastuti and Setyawati, 2018).

### **2.2.3. Definisi Ekstrak Buah Nanas**

Ekstrak adalah sediaan cair dengan konsentrasi tertentu hasil dari proses pelarutan dari senyawa aktif dari hewan atau tumbuhan (Nuraina, 2015). Ekstraksi dilakukan dengan jenis pelarut yang sesuai agar kandungan dari ekstrak sesuai dengan keinginan. Produk akhir dari ekstrak akan dijadikan serbuk dengan cara melakukan penguapan dari pelarut yang digunakan.



#### 2.2.4. Uji Teratogenik

Teratologi adalah studi tentang penyebab, mekanisme, dan manifestasi Embrio cacat (abnormal). Uji teratogenik Dapat mempengaruhi perkembangan janin dan menimbulkan efek yang bervariasi, mulai dari mematikan hingga malformasi (malformasi) dan keterlambatan tumbuh. Teratologi didasarkan pada pemberian senyawa uji pada hewan tes selama kehamilan untuk melihat cara kerjanya Perkembangan janin, sehingga diketahui kemampuan senyawa atau potensi toksisitasnya terhadap perkembangan sel janin. Faktor yang harus diperhatikan dalam melakukan uji teratogenik yaitu tingkatan dosis pemberian hewan coba, frekuensi, pengamatan (Talbot, 2011).

#### 2.3. Pemilihan Hewan Percobaan

Mengambil hewan sebagai objek penelitian, kita harus mematuhi prinsip Aplikasi dasar kesejahteraan hewan dalam penelitian biomedis. Ada 3 prinsip Etika melakukan penelitian, yaitu menghormati bentuk kehidupan/hewan (menghormati), Melakukan analisis untung rugi (*beneficiaries*) dan mencapai rasa keadilan (*justice*). Pada saat yang sama, prinsip-prinsip etika ketika menggunakan hewan untuk penelitian harus: Ikuti prinsip 3 R (*Replacement, Reduction, Refinement*) dan prinsip 5 F (kebebasan) (Reno Intan and Khariri, 2020).

Pemilihan hewan coba didasari dengan kesamaan respon biologi dengan manusia, mudah didapatkan, mudah dibiakkan, dan mudah

digunakan. Mencit (*Mus musculus*) menjadi hewan yang sering digunakan sebagai hewan percobaan (Elsawaf, 2018). Mencit merupakan hewan rodentia yang mudah dibiakkan, dipelihara dentan anatomi dan fisiologis mencit yang terkarakterisasi dengan baik (Elsawaf, 2018).

**Klasifikasi Taksonomi Mencit :**

*Kingdom* : Animalia

*Phylum* : Chordata

*Class* : Mammalia

*Order* : Rodentia

*Family* : Muridae

*Genus* : Mus

*Species* : *M. musculus*

**2.4. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda Terhadap Morfometri Fetus**

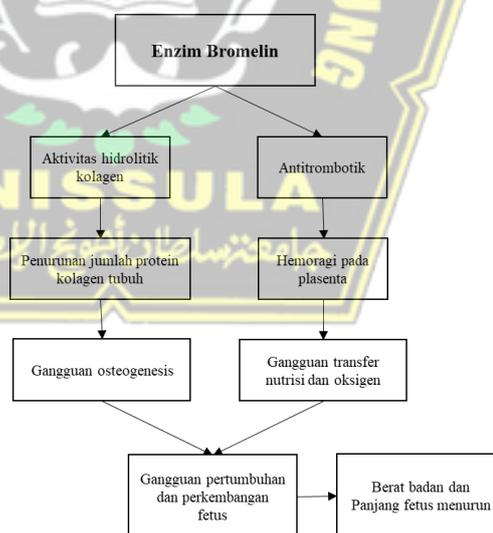
Kehamilan dimulai dengan membuahi sel telur dan sperma, setelah mencit jantan dan mencit betina kawin akan membentuk vaginal plug atau sumbat vagina yang menandakan adanya pembuahan. Morfologi mencit betina akan bertambah besar akibat adanya peningkatan volume uterus selama hamil disertai dengan peningkatan viskositas cairan ketuban dan allantois untuk melindungi janin (Nurkhalizah dkk, 2021). Berat badan dan panjang badan merupakan suatu parameter penting untuk menilai laju

pertumbuhan dan perkembangan fetus selama masa kehamilan. Didalam kandungan buah nanas mengandung enzim bromelain jika dikonsumsi terlalu banyak dapat menyebabkan efek teratogenik yaitu malformasi tulang, gangguan pertumbuhan janin, perdarahan spontan hingga abortus spontan (Apsari dkk, 2016). Hemoragi spontan diakibatkan sifat antitrombotik dari bromelin. Kadar bromelain yang tinggi dapat menyebabkan enzim bromelain masuk melewati sawar plasenta, sehingga bromelain di dalam plasenta akan menyebabkan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi ke fetus sehingga terjadi hambatan untuk melakukan proses perkembangan dan pertumbuhan organ fetus.

Penelitian yang dilakukan oleh (El-Shazly dkk, 2018) menunjukkan bahwa buah nanas telah menekan obesitas yang diinduksi *High Fat Diet* (HFD)- induced fatness melalui penurunan lipid serum tubuh, penambahan berat badan dan akumulasi lipid hati. Buah nanas juga telah menyebabkan penurunan jumlah dan ukuran adiposit pada mencit obesitas yang diinduksi HFD. Efek ini sepertinya dengan modulasi metabolisme lemak melalui downregulasi lipogenesis dan upregulasi oksidasi asam lemak pada tingkat transkripsi gen terkait metabolisme lipid.

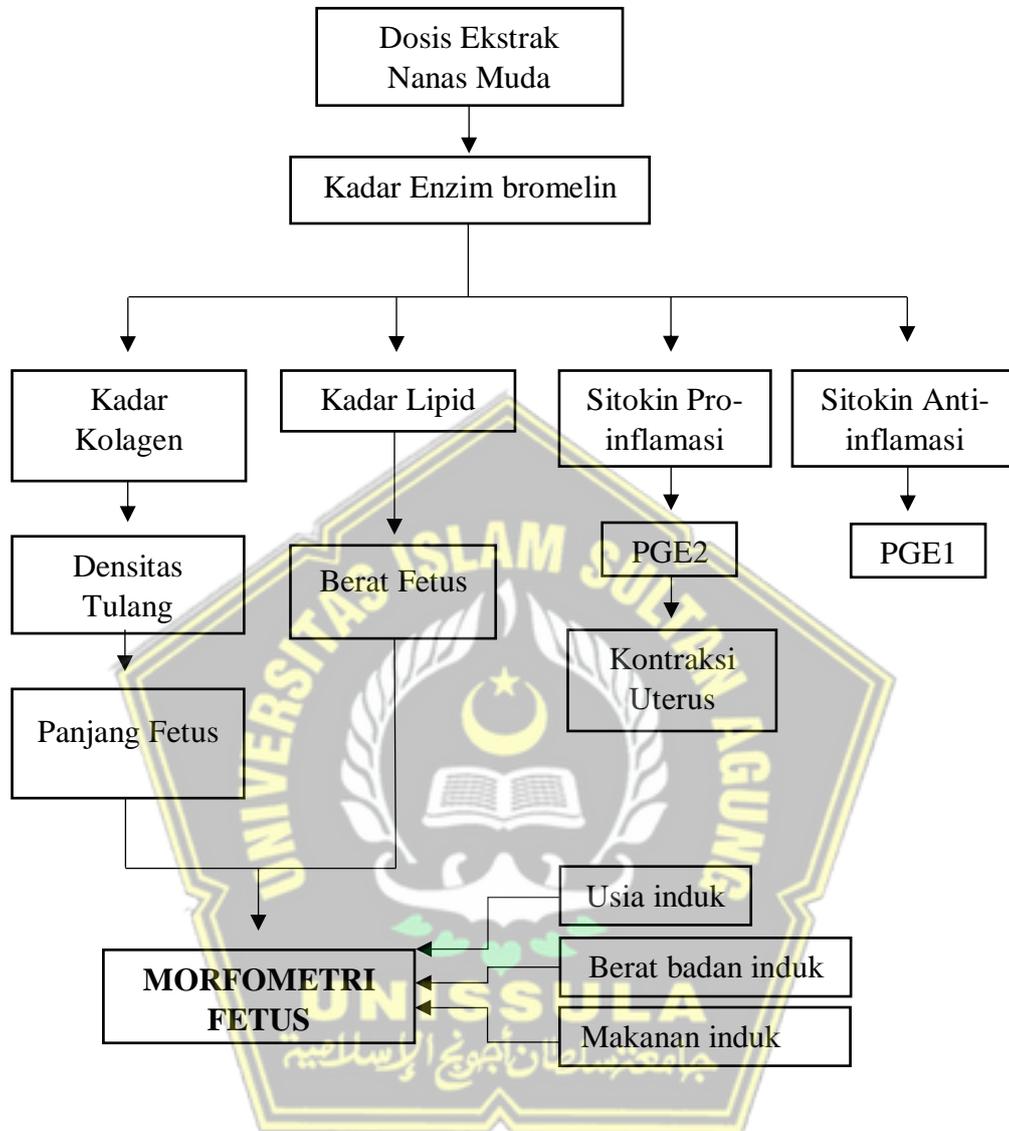
Gagalnya transfer oksigen dan nutrisi ke fetus juga dapat diakibatkan oleh gangguan pembuluh darah karena kolagen di pembuluh darah dirusak oleh enzim bromelin (Silaban and Rahmanisa, 2016). Menurut (Yulihastuti and Setyawati, 2018) pemberian ekstrak buah nanas

muda dapat menyebabkan rerata berat dan panjang fetus menjadi lebih rendah sejalan dengan peningkatan dosis ekstrak nanas. Sebelumnya telah diketahui bahwa penurunan bobot badan fetus dari efek teratogenik, di dapatkan juga adanya kelainan pada panjang fetus, yaitu fetus menjadi kerdil dan tubuhnya sangat lunak. Hal ini disebabkan aktivitas kolagenase bromealin yang akan menghidrolisis kolagen melalui hidrosiprolin, kolagen yang telah terhidrolisis oleh enzim bromealin. Sekitar 30% dari total protein yang terdapat di tubuh adalah kolagen, serta kolagen membentuk sepertiga dari total tubuh yang tersebar di tulang, tendon, ligamen, semua organ internal dan jaringan tubuh. Sehingga aktivitas hidrolisis kolagen oleh enzim bromealin akan menyebabkan penurunan berat badan dan panjang badan fetus (Yulihastuti and Setyawati, 2018).



Gambar 2.2. Mekanisme Bromelin terhadap Morfometri.

## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsp

## 2.7. Hipotesis

Ekstrak buah nanas muda berpengaruh terhadap berat fetus dan panjang fetus



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian**

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain penelitian “*post test only control group design*“, yaitu penelitian dengan memberikan ekstrak buah nanas muda pada mencit betina yang sedang hamil dengan menyertakan kelompok kontrol.

#### **3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel**

##### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

Ekstrak Buah nanas muda

##### **3.2.1.2. Variabel Tergantung**

Berat Badan Fetus dan Panjang Badan Fetus

#### **3.3. Definisi Operasional**

##### **3.3.1. Ekstrak Buah Nanas Muda**

Ekstrak Buah Nanas Muda yaitu hasil dari ekstraksi buah nanas muda yang diperoleh melalui proses ekstraksi dengan pelarut etanol 90%. Dosis yang diberikan yaitu 0,02 mg/10 grBB, 0,04 mg/10 grBB, 0,08 mg/10 grBB. Diberikan mulai kehamilan hari ke-1 sampai hari ke-17. Cara pemberian dilakukan menggunakan sonde dengan spuit 1 cc.

Skala : Ordinal

### 3.3.2. Berat Badan Fetus

Pengukuran berat badan fetus menggunakan timbangan mikrogram dengan satuan mg setelah cairan amnion dibersihkan.

Skala : Rasio

### 3.3.3 Panjang Badan Fetus

Pengukuran panjang badan fetus menggunakan kertas milimeter dengan satuan milimeter.

Skala : Rasio

## 3.4. Populasi dan Sampel

### 3.4.1. Populasi

Mencit betina yang berumur  $\pm$  2-3 bulan, berat badan  $\pm$  20-30 g, tampak aktif bergerak, makan dan minum normal.

### 3.4.2. 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 dibagi menjadi 4 kelompok dengan 6 ekor mencit pada setiap kelompok.

### 3.4.3. Kriteria Sampel :

#### 3.3.3.1. Inklusi

- A. Mencit betina hamil
- B. Mencit sehat pada penampilan luar : gerak aktif, makan dan minum normal, tidak ada luka , tidak cacat

**3.3.3.2. Eklusi :**

- A. Mencit tidak bergerak aktif
- B. Bobot mencit tidak sesuai kriteria penelitian

**3.3.3.3. Drop Out :**

- A. Mencit yang sakit dan tidak aktif atau mati selama masa penelitian

**3.5. Alat dan Bahan Penelitian**

**3.5.1. Alat Penelitian**

- a. Kandang Mencit lengkap dengan tempat makan dan minum
- b. Timbangan mikrogram
- c. Kertas milimeter
- d. Jarum gavage
- e. Sput disposable 1 cc
- f. Vaccum Rotary Evaporator
- g. Oven
- h. Kertas whatman
- i. Rak dan tabung reaksi
- j. Beker glass, gelas ukur, batang pengaduk, pipet tetes
- k. Maserator
- l. Kapas steril

- m. Nampan bedah
- n. Pinset
- o. Pisau Lancet
- p. Bisturi
- q. Gunting
- r. Gunting bengkok
- s. Clipper

### 3.5.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan ialah sebagai berikut :

- a. Mencit Betina (*Mus musculus*)
- b. Ekstrak buah nanas muda berumur kurang dari 6 bulan
- c. Pakan standar
- d. Aquadest
- e. Etanol 90%

### 3.6. Cara Penelitian

#### 3.6.1. Pengajuan Ethical Clearence

Permohonan izin etik dilakukan setelah proposal penelitian lolos proses review dan disetujui oleh supervisor dan reviewer. Izin etik telah diajukan kepada Komite Bioetika penelitian Medis / Kesehatan, Fakultas Kedokteran Semarang, Universitas Islam Sultan Agung (Unissula).

#### 3.6.2. Cara pembuatan ekstrak buah nanas

Nanas yang digunakan adalah jenis nanas yang berasal dari Pernalang yaitu nanas madu (*Cayenne*) dengan ciri – ciri daun halus tidak

berduri dan buah besar, Buah nanas yang digunakan berumur 2,5 bulan. Buah nanas yang digunakan mempunyai berat  $\pm 1$  kg. Ekstrak yang dibuat adalah Ekstrak buah nanas muda yang sudah dikupas dan sudah dibersihkan, lalu dipotong dengan ukuran kecil. Setelah itu buah nanas yang sudah terpotong dikeringkan di oven dengan suhu 30-40C, setelah kering, potongan buah nanas diblender sampai halus dan dimaserasi selama 72 jam dengan menggunakan larutan methanol 90% sambil dikocok. Setelah 72 jam saring menggunakan kertas whatman untuk memisahkan solven dengan zat terlarut. Setelah itu, solven yang didapatkan dievaporasi dengan *Vaccum Rotary Evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kasar berupa pasta yang kemudian dilarutkan di dalam aquadest sebagai pelarutnya sebanyak 1 ml. cara membuat larutan stok dosis 1 =  $0,02 \text{ mg}/10\text{grBB} \times 2 \times 6 \text{ ekor} \times 2 \text{ pemberian} \times 17 \text{ hari} = 81,6 \text{ mg}$  dilarutkan dalam =  $1 \text{ ml} \times 2 \times \text{pemberian} \times 6 \text{ ekor} \times 17 \text{ hari} = 204 \text{ ml}$  perhari diberikan 1 ml/ ekor x kali ( pagi dan siang ), cara membuat larutan stok dosis 2 =  $0,04 \text{ mg}/10\text{grBB} \times 2 \times 6 \text{ ekor} \times 2 \text{ pemberian} \times 17 \text{ hari} = 163,2 \text{ mg}$  dilarutkan dalam =  $1 \text{ ml} \times 2 \times \text{pemberian} \times 6 \text{ ekor} \times 17 \text{ hari} = 204 \text{ ml}$  perhari diberikan 1 ml/ ekor x kali ( pagi dan siang ), cara membuat larutan stok dosis 3 =  $0,08 \text{ mg}/10\text{grBB} \times 2 \times 6 \text{ ekor} \times 2 \text{ pemberian} \times 17 \text{ hari} = 326,4 \text{ mg}$  dilarutkan dalam =  $1 \text{ ml} \times 2 \times \text{pemberian} \times 6 \text{ ekor} \times 17 \text{ hari} = 204 \text{ ml}$  perhari diberikan 1 ml/ ekor x kali ( pagi dan siang ) Lalu selanjutnya ekstrak akan diberikan pada kelompok hewan perlakuan dengan tingkat dosis 20% (0,02 mg/10 grBB), 40% (0,04 mg/10 grBB,

80% (0,08 mg/10 grBB). Setiap perlakuan yang diberikan setiap hari sebanyak 2 kali pagi hari dan sore hari.

### 3.6.3. Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium

1. Mencit betina (*Mus musculus*) di adaptasikan selama 5 hari supaya mencit betina dan jantan dapat terbiasa dengan lingkungan yang baru dan tidak stress yang dapat mempengaruhi dari penelitian.
2. Mencit betina dikawinkan dengan mencit jantan di kandang khusus perkawinan.
3. Setelah mencit betina dan mencit jantan kawin, cek dari plug vagina mencit betina, jika terjadi sumbat vagina 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 betina hamil.
6. Semua mencit diberikan pakan / minum sesuai dengan standart.
7. Mencit kemudian diberikan perlakuan sesuai kelompok masing masing, yaitu :
  - Kelompok I : (K1) Merupakan kelompok negatif dimana mencit hanya diberi pakan standart.

- Kelompok II : (K2) Merupakan Kelompok perlakuan, dimana mencit betina hamil diberi pakan standar dan diberi ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,02 mg/10grBB menggunakan jarum gavage setiap pagi hari dan sore hari selama hamil pada hari ke-1 sampai hamil hari ke-17.

- Kelompok III : (K3) Merupakan kelompok perlakuan, dimana mencit betina hamil diberi pakan standar dan diberi ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,04 mg/10grBB. menggunakan jarum gavage setiap pagi hari dan sore hari selama hamil pada hari ke-1 sampai hamil ke-17.

- Kelompok IV : (K4) Merupakan kelompok perlakuan, dimana mencit betina hamil diberi pakan standar dan diberi ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,08 mg/10 grBB. Menggunakan jarum gavage setiap pagi hari dan sore hari selama hamil pada hari ke-1 sampai hamil ke-17.

8. Setelah 17 hari diberikan perlakuan, hari ke-18 mencit betina di anestesi terlebih dahulu sebelum dibedah.

9. Mencit betina dibedah bagian perutnya dan dilihat morfometri fetus dan dilihat dari berat badan dan panjang badan dari fetus.

#### **3.6.4. Persiapan Hewan Coba**

Kandang mencit berukuran 25 cm x 20 cm x 15 cm dengan penutup kawat, dasar bak diberikan sekam untuk menyerap kotoran mencit. kandang dibedakan menjadi kandang perkawinan dan kandang

pemeliharaan untuk masing – masing perlakuan. makan dan minuman mencit tersedia setiap saat.

### **3.6.5. Pemberian Perlakuan**

Besar sampel pada penelitian ini, jumlah kelompok adalah 4 dan subyek yang digunakan 6 ekor mencit tiap kelompok. Sehingga jumlah total sampel adalah 24 ekor mencit. Mencit betina dan mencit jantan disatukan satu kandang lalu dikawinkan. Setiap pagi mencit betina harus selalu diperiksa vaginal plugnya untuk mengetahui mencit tersebut hamil atau tidak, jika mencit betina yang dinyatakan hamil kemudian dipindahkan ke dalam kandang pemeliharaan dan diberi tanggal kapan hari ke 0 hamil. Mencit yang hamil akan dijadikan sampel penelitian.

Kelompok kontrol tidak diberi perlakuan dan kelompok yang diberi ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,02 mg/10grBB, 0,04 mg/10grBB, 0,08 mg/10grBB. yang diberikan setiap hari yaitu pagi hari dan sore hari. Ekstrak diberikan secara oral dengan menggunakan sondase volume 0,1ml dengan cara di cekokkan sampai ke lambung. Perlakuan uji teratogenik diberikan selama periode organogenesis, dimulai dari hamil hari ke-1 sampai hari ke-17. Setiap hari dilakukan penimbangan berat badan mencit. Pada hari ke-18 yaitu sehari sebelum lahir normal mencit dibedah bagian perut untuk melakukan penelitian.

### **3.6.6. Cara Memberikan Ekstrak Buah Nanas Muda Dengan Sonde**

1. Mencit diambil terlebih dahulu dari kandang dengan cara memegang ekornya, kemudian diletakkan diatas kawat kasa dan ekor

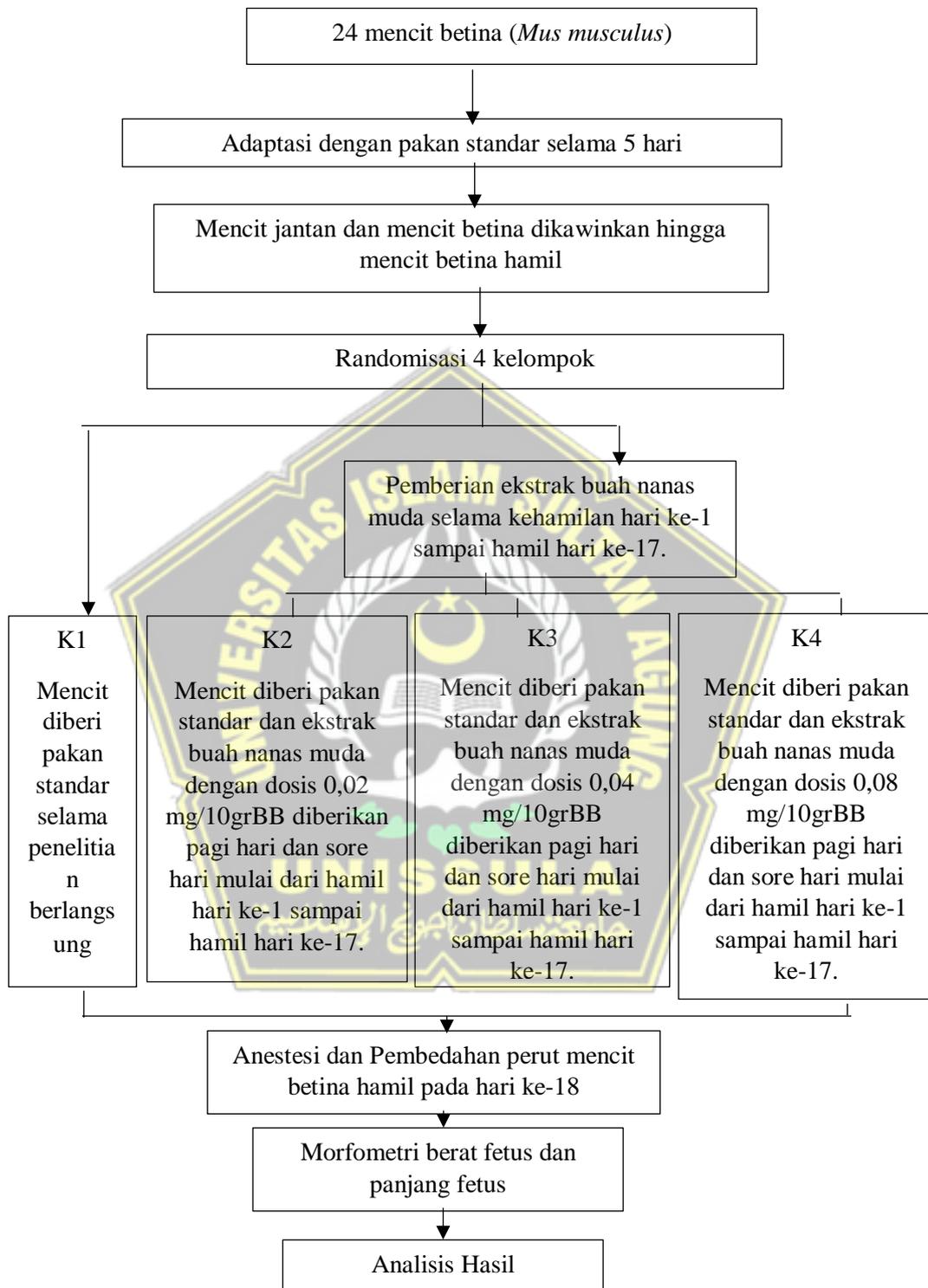
mencit sedikit ditarik. Cubit bagian kulit belakang kepala mencit dan ekornya menggunakan jari manis dan kelingking.

2. Ambil ekstrak nanas muda yang sudah diencerkan menggunakan spuit disposable 1 cc sesuai dengan dosis yang ditentukan.

3. Masukkan sonde oral dan spuit disposable 1 cc yang sudah berisi cairan ekstrak buah nanas muda melalui tepi palatum menuju kebelakang sampai esofagus mencit. Setelah sonde masuk dalam esofagus, tahan dan dorong cairan dengan pelan sampai habis sesuai dosis.



### 3.7. Alur penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

### **3.8. Tempat dan waktu Penelitian**

#### **3.8.1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang

#### **3.8.2. Waktu Penelitian**

Penelitian akan dilakukan pada bulan November 2022

### **3.9. Analisa Hasil**

Data didapatkan dengan melakukan pengukuran terhadap panjang dan berat fetus dengan menggunakan alat kertas milimeter dan timbangan mikrogram setelah cairan amnion di bersihkan. dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas sebagai syarat uji parametri. Setelah dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas, didapatkan data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen dilakukan uji *Kruskal Wallis* di dapatkan  $p$  value = 0,000 ( $p < 0,05$ ) dan dilanjutkan dengan *post hoc* Man Whitney.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap morfometri fetus yang dinilai berdasarkan berat badan fetus dan panjang badan fetus pada mencit hamil. Pada penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA, Universitas Negeri Semarang selama kurang lebih 18 hari. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit hamil 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/10grBB; kelompok perlakuan 2 (K3) diberi pakan standar, aquades dan ekstrak buah nanas muda dosis 0,04mg/10grBB; kelompok perlakuan 3 (K4) diberi pakan standar, aquades dan ekstrak buah nanas muda dosis 0,08mg/10grBB. Penelitian ini ialah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *Post Test Only-Control Group Design*.

Penelitian dilakukan selama 18 hari menggunakan 24 mencit yang akan dibagi menjadi 4 kelompok masing – masing kelompok berisikan 6 mencit, 5 hari pertama mencit diadaptasikan terlebih dahulu, setelah itu dikawinkan dengan mencit jantan supaya hamil. Setelah hamil mencit dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu (K1) tanpa perlakuan hanya diberi pakan dan minuman standar, (K2) diberi pakan dan minuman standar serta diberikan dosis ekstrak buah nanas muda 0,02mg/10grBB,

(K3) diberi pakan dan minuman standar serta diberikan dosis ekstrak buah nanas muda 0,04mg/10grBB, (K4) diberi pakan dan minuman standar serta diberikan dosis ekstrak buah nanas muda 0,08mg/10grBB diberikan pada pagi dan sore hari. Setelah 18 hari mencit akan dilakukan pembedahan pada perut mencit betina hamil untuk menilai dari morfometri fetus yaitu berat fetus dan panjang fetus.

Tabel 4. 1. Hasil Morfometri Fetus Antar Kelompok Perlakuan

Perlakuan	Jumlah Fetus	Berat Badan Fetus (g)	Panjang Badan Fetus (mm)
K1	54	0,36±0,001	21±0,161
K2	44	0,35±0,004	20,45±0,185
K3	28	0,34±0,008	20,32±0,23
K4	34	0,32±0,007	19,82±0,285

Keterangan : K1= Diberikan pakan standar dan minum standar, K2= diberikan ekstrak buah nanas muda 0,02 mg/kgBB, K3= diberikan ekstrak buah nanas muda 0,04 mg/kgBB, K4= diberikan ekstrak buah nanas muda 0,08 mg/kgBB

Berdasarkan hasil tabel 4.1 menunjukkan bahwa kelompok kontrol (K1) memiliki rerata berat badan fetus sebesar 0,35g dan panjang badan fetus sebesar 21mm. kelompok penelitian yang diberikan perlakuan ekstrak buah nanas muda dengan dosis yang berbeda menunjukkan pengaruh terhadap morfometri fetus. Kelompok perlakuan 1 (K2) memiliki rerata berat badan fetus sebesar 0,35g dan panjang badan fetus sebesar 20,45mm kelompok perlakuan 2 (K3) memiliki rererata berat badan fetus sebesar 0,34g dan panjang badan fetus sebesar 20,32mm dan kelompok perlakuan 3 (K4) memiliki rerata berat badan fetus 0,32g dan panjang badan fetus sebesar 19,82mm. Kelompok perlakuan 3 (K4) merupakan

kelompok perlakuan dengan pengaruh penurunan terbesar terhadap morfometri fetus akibat pemberian ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,08mg/10grBB.

#### 4.2 Hasil Uji Analisis Normalitas, Homogenitas, *Kruskal-Wallis*

Kelompok	<i>p-value</i>		
	Normalitas	Homogenitas	<i>Kruskal-Wallis</i>
	Berat Tinggi Badan Badan	Berat Tinggi Badan Badan	
K1	0,000* 0,000*	0,000* 0,954	0,000*
K2	0,000* 0,001*		
K3	0,000* 0,001*		
K4	0,003* 0,000*		

Keterangan : \* =  $p < 0,05$  ( tidak berdistribusi normal )

Berdasarkan hasil tabel 4.2 hasil uji analisis normalitas dengan *shapiro wilk* di dapatkan (  $p < 0,05$  ) yang berarti distribusi data tidak normal. Uji data homgenitas dengan *Lavene test* didapatkan data berat badan (  $p < 0,05$  ) yang berarti data tidak homogen, sedangkan data panjang badan (  $p > 0,05$  ) yang berarti data homogen. Hasil data kelompok penelitian didapatkan distribusi data tidak normal (  $p < 0,05$  ) maka hasil tersebut tidak memenuhi syarat uji analisis *Anova*, sehingga dilanjutkan uji analisis *Kruskal-Wallis* didapatkan  $p\ value = 0,000$  (  $p < 0,05$  ) yang berarti adanya perbedaan yang bermakna terhadap penurunan hasil morfometri fetus pada keempat kelompok penelitian. Untuk analisis selanjutnya menggunakan *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan penurunan hasil morfometri fetus antar kelompok penelitian.

Tabel 4.3. Hasil Uji *Mann-Whitney* Terhadap Berat Badan Fetus

Berat Badan Fetus	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,223	0,002*	0,000*
K2	-	-	0,132	0,003*
K3	-	-	-	0,055
K4	-	-	-	-

Keterangan : \* =  $p < 0,05$  ( Ada perbedaan Berat Badan Fetus )

Berdasarkan hasil tabel 4.3 didapatkan hasil yang signifikan pada kelompok K3 yang dibandingkan dengan kelompok K1 dengan hasil 0,002, kelompok K4 yang dibandingkan dengan kelompok K1 dengan hasil 0,000 dan kelompok K4 yang dibandingkan dengan kelompok K2 dengan hasil 0,003.

Tabel 4.4. Hasil Uji *Mann-Whitney* Terhadap Panjang Badan Fetus

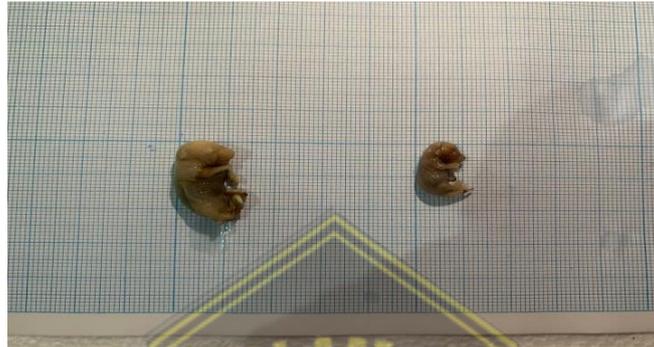
Tinggi Badan Fetus	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,29	0,13	0,000*
K2	-	-	0,532	0,35
K3	-	-	-	0,141
K4	-	-	-	-

Keterangan : \* =  $p < 0,05$  ( Ada perbedaan Panjang Badan Fetus )

Berdasarkan hasil tabel 4.4 didapatkan hasil yang signifikan pada kelompok K4 yang dibandingkan dengan kelompok K1 dengan hasil 0,000.

Sehingga dapat dinyatakan bahwa pemberian ekstrak buah nanas muda berpengaruh terhadap penurunan berat badan fetus kecuali pada pemberian ekstrak buah nanas muda dengan dosis 0,02mg/10grBB. Selain

itu ekstrak buah nanas muda juga berpengaruh terhadap penurunan panjang badan fetus dengan dosis 0,08mg/10grBB (Silaban and Rahmanisa, 2016).



Gambar 4.1. Panjang Badan Fetus K1 dan K4

#### 4.2. Pembahasan

Pemberian ekstrak buah nanas muda selama 18 hari terbukti berpengaruh terhadap morfometri fetus yang dinilai berdasarkan berat badan fetus dan panjang badan fetus pada mencit hamil, hal tersebut dibuktikan dengan penurunan berat badan dan panjang badan mencit pada kelompok perlakuan yaitu dosis ekstrak buah nanas muda sebesar 0,02mg/10grBB, 0,04mg/10grBB, dan 0,08mg/10grBB apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi pakan minum standar. Kelompok perlakuan dengan dosis 0,08mg/10grBB memiliki berat badan dan panjang badan terendah yaitu  $0,32 \pm 0,007$  dan  $19,82 \pm 0,285$ . Buku Environment and Birth Defect karya Wilson menyampaikan bahwa berkurangnya berat dan panjang fetus adalah indikasi adanya hambatan pertumbuhan fetus. Hambatan pertumbuhan terjadi bila agen

mempengaruhi proliferasi sel, interaksi sel, pengurangan laju biosintesis yang berkaitan dengan penghambatan sintesis asam nukleat, protein, atau mukopolisakarida. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh setyawati (Yulihastuti and Setyawati, 2018) bahwa rerata bobot dan panjang fetus cenderung menurun pada meningkatnya dosis ekstrak nanas muda yang diberikan, penurunan berat badan dan panjang badan fetus terjadi penurunan terbesar pada perlakuan 3 (K4) dengan dosis ekstrak nanas muda 80% hal ini dikarenakan Enzim bromelin mempunyai aktivitas hidrolitik pada jaringan ikat terutama terhadap kolagen dibandingkan terhadap protein myofibrilar yang lain (Astuti dkk, 2019). Aktivitas kolagenase bromelin dengan menghidrolisis kolagen diduga melalui akumulasi hidroksi-prolin (Yulihastuti and Setyawati, 2018). Menurut penelitian yang dilakukan Putri (2010) menyatakan bahwa kolagen yang terhidrolisis oleh enzim bromelin membuat tubuh fetus menjadi sangat lunak dan akhirnya mengecil dari ukuran yang seharusnya.

Selain itu penurunan bobot badan fetus merupakan bentuk teringal dari ekspresi teratogenik dan merupakan parameter yang lebih sensitif untuk uji teratogenik. Pengamatan terhadap tubuh fetus juga menunjukkan adanya kelainan fetus kerdil yang tubuhnya sangat lunak. Degradasi kolagen oleh bromelin dapat menurunkan bobot bada, serta pertumbuhan dan perkembangan fetus secara keseluruhan (Apsari dkk, 2016).

Dari analisis data berdasarkan pada pemberian tiga dosis ekstrak nanas muda dengan dosis yang berbeda terhadap penurunan berat badan

fetus dan panjang badan fetus menunjukkan adanya hubungan dosis dengan respon. Dari ketiga perlakuan pemberian ekstrak nanas muda dengan berbagai dosis yaitu 0,02 mg/10 grBB; 0,04 mg/10 grBB dan 0,08 mg/10 grBB. Penurunan berat badan fetus terbesar terjadi pada kelompok perlakuan 3 (K4) yang dibandingkan dengan kelompok kontrol (K1) dengan dosis 0,08 mg/10 grBB, sedangkan untuk penurunan panjang badan fetus terbesar terjadi pada kelompok perlakuan 3 (K4) yang dibandingkan dengan kelompok kontrol (K1) didapatkan p value = 0,000 ( $p < 0,05$ ) terdapat perbedaan penurunan berat badan fetus dan panjang badan fetus.

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak buah nanas muda berpengaruh terhadap morfometri fetus mencit. Morfometri fetus dapat dilihat dari berat badan dan panjang badan fetus (Labesa and Kristanto, 2017). Hal ini sejalan dengan teori bahwa dalam nanas muda mengandung enzim bromelin yang memiliki efek abortifikasi (Khazaeel dkk, 2022) seperti menghambat implementasi, meningkatkan kontraksi uterus dan bersifat embriotoksik. Bromelin terhadap PGE2 dan PGF2 bersifat proinflamasi sedangkan dengan PGE1 bersifat antiinflamasi. Prostaglandin proinflamasi akan mengaktifkan sinyal inflamasi hingga menyebabkan agregasi trombosit dan vasokonstriksi, sedangkan efek antiinflamasi bromelin memiliki mekanisme yang berkebalikan (Silaban and Rahmanisa, 2016). Enzim bromelin dapat menstimulasi peningkatan prostaglandin dan meningkatkan kontraksi uterus ketika hamil dan tidak

hamil. Saat ovulasi, kadar progesteron meningkat dan merangsang pengeluaran prostaglandin yaitu PGF<sub>2</sub>-alfa dari endometrium dan selanjutnya merangsang kontraksi miometrium. Enzim bromelin menunjukkan aktivitas hidrolitik pada jaringan ikat terutama terhadap kolagen dibandingkan terhadap protein myofibrilar yang lain. Aktivitas kolagenasi bromelin dengan menghidrolisis kolagen diduga melalui akumulasi hidroksiprolin. Kolagen yang terhidrolisis oleh enzim bromelin membuat tubuh fetus menjadi sangat lunak. Hemoragi spontan dapat disebabkan akibat disfungsi trombosit. Hal tersebut sejalan dengan potensi bromelin sebagai antitrombotik atau sebagai substansi inhibisi trombosit, yang dapat menyebabkan disfungsi trombosit sehingga memicu terjadinya hemoragi (Cruz Borthiry dkk 2022).

Cairan amnion juga menghasilkan prostaglandin H sintase tipe 2 (PGHS-2). Prostaglandin dapat meningkatkan masuknya ion kalsium melintasi membran sel, merangsang pelepasan ion kalsium yang tersimpan dalam sel, meningkatkan kekuatan gap junction pada lapisan otot, meningkatkan Ca<sup>2+</sup> intraseluler sehingga terjadi kontraksi otot polos uterus (Cunningham, 2013). Pemasokan nutrisi ke fetus dapat dihambat dengan adanya akumulasi bromelin dalam plasenta sehingga penurunan metabolisme nutrisi yang terjadi pada fetus menyebabkan yang gangguan perkembangan dan pertumbuhan fetus, termasuk proses kalsifikasi. Bromelin juga dapat menyebabkan gangguan pada kolagen di

dinding vaskular sehingga transfer oksigen ataupun nutrisi untuk osteogenesis fetus akan terganggu (Diyenda Ainun Nida, 2021).

Hasil penelitian yang dilakukan pada mencit yang diberikan ekstrak buah nanas muda juga menyatakan bahwa buah nanas muda yang dilakukan dengan metode ekstraksi memiliki kandungan bromelin yang tinggi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chairunnisa (2019) yang menyebutkan bahwa metode ekstraksi pada buah nanas muda tidak akan merusak zat aktif apabila dibandingkan dengan jus nanas. Hal tersebut dikarenakan metode ekstraksi tidak akan merusak zat aktif yang terdapat dalam buah nanas yaitu kandungan enzim bromelin. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa mengkonsumsi jus buah nanas muda pada pasien hamil lebih baik daripada ekstrak buah nanas muda.

Hasil dari penelitian ini memberikan makna bahwa ekstrak nanas muda memberikan pengaruh terhadap menurunkan berat badan dan panjang tubuh fetus, namun masih terdapat keterbatasan dalam penelitian ini yaitu peneliti tidak melakukan pengecekan kadar kandungan enzim bromelin pada ekstrak nanas muda yang dapat menyebabkan efek teratogenik pada penurunan berat badan fetus dan panjang badan fetus.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

5.1.1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah nanas muda terhadap morfometri fetus

5.1.2. Terdapat pengaruh penurunan panjang badan fetus yang diberikan dosis ekstrak nanas muda berdasarkan kelompok K1  $21\text{mm}\pm 0,161$ ; Kelompok K2  $20,45\text{mm}\pm 0,185$ ; Kelompok K3  $20,32\text{mm}\pm 0,23$ ; dan Kelompok K4  $19,82\text{mm}\pm 0,285$

5.1.3. Terdapat pengaruh penurunan berat badan fetus yang diberikan dosis ekstrak nanas muda berdasarkan kelompok K1  $0,36\text{g}\pm 0,001$ ; Kelompok K2  $0,35\text{g}\pm 0,004$ ; Kelompok K3  $0,34\text{g}\pm 0,008$ ; dan Kelompok K4  $0,32\text{g}\pm 0,007$ .

#### **5.2. Saran**

5.2.1. Perlu dilakukan pengecekan kadar kandungan enzim bromelin pada ekstrak buah nanas muda yang dapat menyebabkan efek teratogenik pada penurunan berat badan fetus dan panjang badan fetus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Apsari, D.D., Purwantiningrum, D.A. and Soeharto, S. (2016) ‘Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda dan Ekstrak Buah Nanas Tua Terhadap Kontraktilitas Uterus Terpisah Marmut ( *Cavia porcellus*)’, *Jurnal Kesehatan*, 1(1), pp. 117–124.
- Ariestanti, Y., Widayati, T. and Sulistyowati, Y. (2020) ‘Determinan Perilaku Ibu Hamil Melakukan Pemeriksaan Kehamilan (*Antenatal Care*) Pada Masa Pandemi Covid -19’, *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*, 10(2), pp. 203–216. doi:10.52643/jbik.v10i2.1107.
- Astuti, D.P. (2022) ‘pengaruh kombucha teh hijau terhadap pertumbuhan dan perkembangan eksternal fetus mencit ( *Mus musculus* ) secara in vitro’, *pengaruh kombucha teh hijau terhadap pertumbuhan dan perkembangan eksternal fetus mencit ( Mus musculus ) secara in vitro*, (8.5.2017), pp. 2003–2005.
- Astuti, N.K.F., Setyawati, I. and Narayani, I. (2019) ‘Morfologi dan Perkembangan Skeleton Fetus Tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang Diberi Pakan Mengandung Kulit Nanas (*Ananas comosus Merr.*) selama Kebuntingan’, *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*, 6(1), p. 123. doi:10.24843/metamorfosa.2019.v06.i01.p20.
- Chakraborty, A.J.S.Mitra., T.E.Tallei., A.M.Tareq., F.Nainu., D.Cicia., K.Dhama., T. B.Emran., J.S.Gandara., and R.Capasso.(2021) ‘Bromelain a potential bioactive compound: A comprehensive overview from a pharmacological perspective’, *Life*, 11(4), pp. 1–26. doi:10.3390/life11040317.
- Cunningham, F.G. (2013) *Obstetri Williams*. 23rd ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Diyenda Ainun Nida (2021) ‘A Review: Sitotoksisitas Senyawa Bromelain Pada Nanas (*Ananas comosus L.*) Terhadap Sel Kanker MCF-7’, *Jurnal Indonesia Sosial Sains*, 2(3), pp. 368–375. doi:10.36418/jiss.v2i3.215.
- El-Shazly, S.A., M.M.Ahmed., M.S.Al-Harbi., M.E.Alkafafy., H.B.El Sawy., S.A.M.Amer (2018) ‘Physiological and molecular study on the anti-obesity effects of pineapple (*Ananas comosus*) juice in male Wistar rat’, *Food Science and Biotechnology*, 27(5), pp. 1429–1438. doi:10.1007/s10068-018-0378-1.
- Elsawaf, M. (2018) ‘Use of Laboratory Animals in Medical Research: A Brief Overview’, (September), pp. 1–4.
- Embisa, Y.A., Tendean, L. and Zuliari, K. (2016) ‘Pengaruh konsumsi nanas (*Ananas comosus L. Merr*) terhadap penurunan indeks plak pada anak usia 10-12 tahun di SD Inpres 4/82 Pandu’, *e-GIGI*, 4(2). doi:10.35790/eg.4.2.2016.13769.

- Khazaeel, K., K. Mahabady M., Jamshidian J., Zolfaghari N. (2022) 'Comparative Effect of Bromelain and Vitamin E on Bisphenol A-induced Skeletal Anomalies in the Rat Fetus', *Journal of Advanced Biomedical Sciences*, 12(2), pp. 3877–3885. doi:10.18502/jabs.v11i2.8780.
- de la Cruz Borthiry, F.L., J.A. Schander., M. Cella., J.S. Beltrame., A.M. Franchi and M.L. Ribeiro. (2022) 'Maternal exposure to an enriched environment promotes uterine vascular remodeling and prevents embryo loss in mice', *Reproduction (Cambridge, England)*, 163(2), pp. 85–94. doi:10.1530/REP-21-0297.
- Labesa, R. and Kristanto, H. (2017) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Asam (*Curcuma Domestica* Dan *Tamarindus Indica*) Dalam Periode Gestasi Terhadap Gambaran Morfometri Fetus Mencit BALB / C', 6(2), pp. 1126–1133.
- Manganti, A. (2021) 'Sistem Pakar Diagnosa Penyebab Keguguran Pada Ibu Hamil Menggunakan Metode Forward Chaining', *Jurnal Sistem Informasi dan Sains Teknologi*, 3(2), pp. 1–13. doi:10.31326/sistek.v3i2.972.
- Marsela, S., Probosari, N. and Setyorini, D. (2015) 'Pengaruh Mengonsumsi Buah Nanas (*Ananas comosus* L. Merr) dan Buah Pir (*Pyrus bretschneideri*) terhadap Jumlah Koloni *Streptococcus* sp. dalam Saliva Anak Usia 10-12 Tahun', *Stomatogenetic*, 12(1), pp. 11–15.
- Mohammadi, K., M. Movahhedy., S. Khodaygan. (2017) 'Aktivitas ekstrak kulit buah nanas terhadap pertumbuhan', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 135(January 2006), pp. 989–1011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.012> <http://www.capsulae.com/media/Microencapsulation-Capsulae.pdf> <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2019.05.001>.
- Nugroho, R.A. (2018) 'Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium', in.
- Nuraina (2015) 'Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Daun Garcinia Benthami Pierre Dengan Metode Dilusi', *Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah*, p. 22.
- Nurkhalizah, S., Rochmani, S. and Septimar, Z.M. (2021) 'Nusantara Hasana Journal', *Nusantara Hasana Journal*, 1(1), pp. 95–101.
- Pavan, R.S. Jain., Shraddha. (2012) 'Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review', *Biotechnology Research International*, 2012, pp. 1–6. doi:10.1155/2012/976203.
- Putri, A.B. and Anita, A. (2017) 'Efek Anti Inflamasi Enzim Bromelin Nanas Terhadap Osteoarthritis', *Jurnal Kesehatan*, 8(3), p. 489. doi:10.26630/jk.v8i3.681.
- Reno Intan, P. and Khariri (2020) 'The use of laboratory animals in supporting the development of the medical world', *Prosiding Seminar Nasional Sains 2020*, 1(1), pp. 141–144.

- Retni,R., Margawati, A. and Widjanarko, B. (2016) ‘Pengaruh status gizi & asupan gizi ibu terhadap berat bayi lahir rendah pada kehamilan usia remaja’, *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 5(1), pp. 14–19. doi:10.14710/jgi.5.1.14-19.
- Rinjani,M., Inggriani, D.M. and Wahyuni, I. (2019) ‘Efek Pemberian Jus Nanas (*Ananas comosus (L.) Merr*) Mampu Mempercepat Penurunan Tinggi Fundus Uteri pada Ibu Postpartum’, *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai*, 12(2), p. 40. doi:10.26630/jkm.v12i2.2137.
- Rivaldi,M. and Rasyid, M. (2021) ‘Increase Immunity in the Era of the Covid-19 Pandemic Pemanfaatan Buah Nanas ( *Ananas comosus L .*) Sebagai Antioksidan Untuk Meningkatkan Imunitas Tubuh di Era Pandemi Fakultas Ilmu Kesehatan Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika pada manusia mula’, *Community Emgagement & Emergence Jurnal*, 3, pp. 64–68.
- Sabriana,R., Riyandani, R. and Rosmiaty, R. (2022) ‘Pemberdayaan Ibu Hamil Melalui Peningkatan Pengetahuan tentang Pentingnya Gizi dalam Kehamilan untuk Mencegah terjadinya Anemia’, *Abdimas Polsaka*, 1(1), pp. 7–11. doi:10.35816/abdimaspolsaka.v1i1.4.
- Samsinar (2018) ‘Pengaruh Pemberian Tuak terhadap Morfologi Fetus Mencit (*Mus musculus*) ICR’.
- Sawano,Y. , K.I.Hatano.,T.Miyakawa and M.Tanokura.. (2008) ‘Absolute side-chain structure at position 13 is required for the inhibitory activity of bromelain’, *Journal of Biological Chemistry*, 283(52), pp. 36338–36343. doi:10.1074/jbc.M806748200.
- Silaban,I. and Rahmanisa, S. (2016) ‘Pengaruh Enzim Bromelin Buah Nanas ( *Ananas comosus L.*) Terhadap Awal Kehamilan’, *Majority*, 5(4), pp. 80–85.
- T.Umi Ghoni.,N.K.T. (2022) ‘Pengaruh pemberian ekstrak buah nanas’, 18(1), pp. 24–30.
- Talbot,E.S. (2011) ‘Toxic agents.’, *Degeneracy: Its causes, signs, and results.*, pp. 104–120. doi:10.1037/12890-006.
- Tochi,B.N.,Z.Wang.,S.Xu. (2008) ‘Therapeutic Application of Protease (*Bromelain*): A Review’, *Pakistan Journal of Nutrition*, pp. 513–520.
- Yulihastuti,D.A. and Setyawati, I. (2018) ‘Penampilan Reproduksi Dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit (*Mus musculus L.*) Setelah Pemberian Ekstrak Nanas (*Ananas comosus*) Muda’, (April), pp. 1–24.