

## Pengaruh Enzim Bromelin Buah Nanas (*Ananas comosus L.*) terhadap Awal Kehamilan

Irfan Silaban<sup>1</sup>, Soraya Rahmanisa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Makanan menjadi salah satu dari berbagai faktor yang penting diperhatikan saat masa kehamilan. Dari berbagai jenis buah-buahan, Nanas tidak disarankan untuk dikonsumsi oleh ibu hamil karena dikhawatirkan dapat menyebabkan abortus pada kehamilan awal. Buah nanas memiliki kandungan bromelin yang memiliki efek abortifikasi, yakni menghambat implantasi, kontraksi uterus meningkat, dan bersifat embriotoksik. Bromelin bekerja berdasarkan dua tipe prostaglandin, yaitu proinflamasi dan anti-inflamasi. Enzim bromelin menunjukkan aktivitas spesifik dalam meningkatkan kadar prostaglandin yang dapat memicu kontraksi uterus pada ibu hamil. Enzim bromelin dapat menghidrolisis jaringan ikat berupa kolagen dibandingkan jenis jaringan ikat lain atau terhadap protein miofibrilar lainnya. Efek yang ditimbulkan akibat hidrolisis kolagen melalui mekanisme kerja enzim bromelin membuat gangguan pada fetus, berupa terjadinya perlunakan tubuh fetus. Enzim bromelin memiliki berat molekul yang rendah sehingga memungkinkan enzim ini masuk ke dalam plasenta. Bertambahnya jumlah bromelin akibat konsumsi yang tidak tepat menyebabkan bromelin dalam plasenta akan menghambat perpindahan zat gizi/nutrien dari induk ke fetus dan menghambat metabolisme nutrisi yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan organ-organ fetus, diantaranya bahan-bahan mineral untuk proses pembentukan tulang. Enzim bromelin selain menyebabkan kerusakan kolagen, enzim ini juga dapat menghambat pasokan oksigen, zat gizi serta bahan lainnya ke dalam tubuh fetus. Berdasarkan hal tersebut, buah nanas haruslah diperhatikan konsumsinya selama kehamilan sehingga angka kesakitan ibu dan gangguan kesehatan fetus dapat dicegah melalui pengolahan bahan makanan yang sesuai.

**Kata kunci:** abortifikasi, bromelin pada nanas, kehamilan, teratogenik

## Effect of bromelin in Pineapple (*Ananas comosus L.*) on Early Pregnancy

### Abstract

Food became one of the many factors that are important during pregnancy. From many types of fruit, pineapple is not recommended for consumption of pregnant women because the risk of abortion in early pregnancy. Pineapples contain bromelin that has the effect of abortification, for examples are impeding implantation, uterus contraction increases, and embriotoksik. Bromelin work based on two types of prostaglandins, pro-inflammatory and anti-inflammatory. The specific activity of the enzyme bromelin show in increasing the levels of prostaglandins can trigger uterine contractions in pregnant women. The enzyme bromelain can hydrolyze connective tissue such as collagen compared to other types of connective tissue proteins or other myofibrilar. The effects caused by the hydrolysis of collagen through a mechanism of enzyme bromelain create disorder in the fetus, such as softening the body of the fetus. The enzyme bromelain has a low molecular weight so as to allow these enzymes into the placenta. Increasing concentration of bromelain due to improper consumption of bromelain in the placenta will inhibit the transfer of nutrient from mother to fetus and the metabolism of nutrients that are essential for the growth and development of fetal organs, such as mineral materials for the process of bone formation. Bromelin in addition to cause damage to collagen, these enzymes can also inhibit the supply of oxygen, nutrients and other substances into the body of the fetus. Based on this mechanism, consumption of pineapple during pregnancy maternal morbidity and fetal health problems can be prevented through appropriate processing of foodstuffs.

**Keywords:** abortifacient, bromelain in pineapple, pregnancy, teratogenic

Korespondensi: Irfan Silaban, alamat: Jalan Bumi Manti II, Perumahan Bumi Manti Residence no.12A, Kampung Baru, No. HP:082160883375, e-mail: irfansilaban@gmail.com

### Pendahuluan

Kehamilan merupakan hal yang ditunggu-tunggu oleh pasangan suami istri yang kebanyakan baru saja menikah. Makanan yang dimakan selama kehamilan merupakan hal yang sangat penting dalam mendukung perkembangan janin yang ada di dalam rahim. Tetapi makanan tersebut juga bisa menjadi

faktor risiko yang menyebabkan keguguran pada kehamilan dan banyak calon ibu muda yang tidak mengetahui jenis makanan yang tidak bisa dikonsumsi ketika sedang hamil.<sup>1</sup>

Makanan adalah faktor yang mutlak dan bermanfaat untuk membentuk sesuatu kehamilan yang sehat. Makanan yang mempunyai nutrisi serta gizi yang cukup

akan menjadikan ibu hamil selalu fit serta sehat saat menjalani kehamilannya. Disamping itu janin yang tengah dikandungnya pun dapat mendapatkan konsumsi gizi yang baik hingga saat lahir nantinya akan menjadi seorang bayi yang sehat juga.<sup>1</sup>

Fetus dalam kandungan dilindungi oleh plasenta dan selaput ketuban, namun tidak terlepas dari pengaruh buruk zat yang dikonsumsi induk. Kecepatan zat menembus barier plasenta tergantung besarnya molekul, kelarutan dalam lemak, dan derajat ionisasinya. Efek teratogenik yang paling lazim ialah abortus spontan, malformasi kongenital, perlambatan pertumbuhan janin dan perkembangan mental, karsinogenesis dan mutagenesis. Malformasi kongenital atau cacat bawaan adalah kelainan struktur atau anatomi yang terdapat pada saat lahir, kebanyakan disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan atau gabungan keduanya yang terjadi selama perkembangan dalam rahim. Pemilihan bahan makanan atau obat untuk ibu hamil hendaknya didasarkan atas keamanan bagi ibu dan janin yang dikandungnya, meskipun efektivitasnya baik, namun jika keamanannya belum diketahui lebih baik tidak diberikan.<sup>2</sup>

Buah nenas (*Ananas comosus*) banyak mengandung zat gizi antara lain vitamin A, kalsium, fosfor, magnesium, besi, natrium, kalium, dekstrosa, 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 nenas muda dianggap dapat mencegah kehamilan sehingga sering digunakan untuk mengatasi haid yang terlambat dan berpotensi sebagai abortivum.<sup>2</sup>

Ekstrak buah nenas muda banyak mengandung enzim bromelin. Bromelin merupakan unsur pokok dari nenas 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.<sup>2,3,12</sup>

Nanas diduga berbahaya dikonsumsi saat kehamilan karena dapat mengganggu kehamilan yaitu persalinan prematur bahkan abortus atau keguguran. Abortus adalah keluarnya janin atau mudigah dari uterus selama trimester pertama kehamilan—20 minggu atau kurang, atau bila usia kehamilan

yang akurat tidak diketahui, berat lahirnya <500 g. Keguguran merupakan salah satu contoh masalah kehamilan yang kerap terjadi. Keguguran dalam Riskesdas 2010 diterjemahkan sebagai kejadian berakhirnya kehamilan pada usia kurang dari 22 minggu. Badan Litbang Kesehatan, dalam laporan Riskesdas 2010 mengungkapkan bahwa angka kejadian keguguran secara nasional adalah 4%.<sup>4,5</sup>

## Isi

Kehamilan dikenal sebagai adanya janin atau embrio di dalam rahim seorang wanita. Hal ini merupakan pengalaman yang unik dan berbeda untuk perempuan dan mereka harus menyadari grafik diet mereka selama kehamilan. Nutrisi seorang ibu selama kehamilan sangat penting baginya dan bagi bayinya pada semua tahap perkembangan janin. Penelitian telah menunjukkan bahwa diet dan gaya hidup sehat secara langsung berhubungan dengan berat badan bayi saat lahir, kesehatannya di masa kecil dan bahkan setelah ia telah tumbuh. Ibu hamil selalu bertanya-tanya bahwa apa yang harus mereka makan dan apa yang tidak. Sangat penting untuk mengikuti diet yang tepat dan sehat saat hamil. Ada sejumlah makanan yang harus dihindari selama kehamilan seperti Kopi, telur mentah, pepaya, nenas dan berbagai jenis lainnya. Nenas tidak disarankan untuk tidak dikonsumsi akibat dipercaya dapat menginduksi terjadinya abortus pada kehamilan.<sup>6</sup>

Nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr.) merupakan komoditas andalan dalam perdagangan buah tropik yang menempati urutan ke dua terbesar setelah pisang. Indonesia merupakan produsen terbesar ke lima setelah Brazil, Thailand, Filipina dan Cina. Menurut Badan Pusat Statistik, produksi buah nenas di Indonesia mengalami peningkatan dari tahun 2007 sampai 2009 yaitu 1.395.566 ton, 1.433.133 ton, dan 1.558.196 ton.<sup>7</sup>

Tanaman nenas berasal dari Amerika selatan dan terletak lebih spesifik di daerah antara selatan Brazil dan Paraguay. Nanas (*Ananas comosus*) merupakan bahan makanan yang paling ekonomis dari keluarga bromeliaceae.<sup>8</sup>

Berikut struktur taksonomi dari buah nenas.<sup>8</sup>

Kingdom : Plantae

Ordo :Poales  
 Famili :Bromeliaceae  
 Subfamili :Bromelioideae  
 Genus :*Ananas*  
 Spesies :*comosus*

Buah ini merupakan buah yang mudah membusuk dan panennya mengikuti musim. Buah yang sudah tua mengandung 14 % gula, beberapa enzim pencernaan, bromelin, asam sitrat, asam malic, vitamin A, dan vitamin B.<sup>9</sup>

**Tabel 1. Kandungan Buah Nanas per 100 gram<sup>9</sup>**

Komponen	Dalam Buah Segar	Dalam Bentuk Sirup
Air	86,5 g	78,99 g
Energi	49 Kcal	78 Kcal
Lemak	0,43 g	0,11 g
Protein	0,39 g	0,35 g
Karbohidrat	12,39 g	20,20 g
Serat	1,2 g	0,8 g
Kalium	113 mg	104 mg
Fosfor	7 mg	7 mg
Besi	0,37 mg	0,38 mg
Natrium	1 mg	1 mg
Magnesium	14 mg	16 mg
Kalsium	7 mg	14 mg
Seng	0,08 mg	0,12 mg
Selenium	0,6 mcg	0,4 mcg
Vitamin C	15,4 mg	7,4 mg
Vitamin A	23 UI	14 UI
Vitamin B1	0,092 mg	0,092 mg
Vitamin B2	0,036 mg	0,025 mg
Vitamin E	0,10 mg	0,10 mg
Niasin	0,42 mg	0,28 mg
Asam Folat	11 mcg	5 mcg

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 bonggol nanas memiliki sifat karakteristik sebagai berikut.<sup>3</sup>

- Berat molekul : 33 500
- Titik isoelektrik : pH 9,55
- pH optimum : 6-8
- Suhu optimum : 50°C
- Aktivitas spesifik : 5-10 U/mg protein.

f. Warna : putih sampai kekuning-kuningan  
 bau khas.

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 bromelain 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 lebih tinggi daripada buah yang tua. Buah yang masak menunjukkan pH 3,0-3,5 dan pada suasana asam, enzim bromelin terdenaturasi mengalami perubahan konformasi struktur sehingga keaktifannya berkurang.<sup>2,10</sup>

Nanas telah digunakan sebagai tanaman obat di beberapa budaya asli dan khasiat nanas yang dikaitkan dengan bromelin. Ini adalah campuran yang berbeda endopeptidase thiol dan komponen lain seperti fosfatase, *glucosidase*, peroksidase, selulase, glikoprotein, karbohidrat, dan beberapa inhibitor protease. Bromelin pada batang berbeda dari bromelin buah. Kegiatan enzimatik bromelin terdiri spektrum yang luas dengan kisaran pH 5,5-8,0. Fraksi protein yang berbeda diperoleh dengan rata-rata dari berbagai teknik seperti biokimia natrium dodesil sulfat poliakrilamida gel elektroforesis (SDS-PAGE), isoelektrik fokus (IEF), dan *multicathodal*-PAGE. Saat ini, bromelin dibuat dari ekstrak nanas yang didinginkan dengan sentrifugasi, ultrafiltrasi, dan liofilisasi. Proses ini menghasilkan bubuk kekuningan, aktivitas enzim yang ditentukan dengan substrat yang berbeda seperti kasein (FIP Unit), gelatin (unit gelatin pencernaan), atau kromogenik tripeptida.<sup>11</sup>

Tubuh dapat menyerap sejumlah besar bromelin; sekitar 12 mg / hari dan bromelin dapat dikonsumsi tanpa efek samping yang berarti. Bromelin diserap di saluran pencernaan dalam bentuk fungsional utuh; sekitar 40 % dari bromelin diserap di usus dalam bentuk molekul yang besar. Bromelin terdeteksi untuk mempertahankan aktivitas proteolitik dalam plasma dan juga ditemukan berhubungan dengan *alpha* 2-

*macroglobulindan alpha1-antichymotrypsin*, dua anti-proteinase darah. Penelitian terbaru, menunjukkan 3.66mg/mL bromelin stabil dalam lambung buatan setelah 4 jam dari reaksi dan juga 2.44 mg/mL bromelin tetap dalam darah buatan (tiruan) setelah 4 jam reaksi.<sup>11</sup>

Bromelin ternyata memiliki banyak khasiat dibidang kesehatan. Penelitian lebih lanjut menunjukan bromelin mungkin dapat membantu pengobatan beberapa penyakit. Bromelin ternyata memiliki efek pada sirkulasi dan kardiovaskular. Bromelin melindungi atau meminimalkan keparahan Angina pectoris dan *transient ischemik attack* (TIA). Bromelin menghancurkan plak kolesterol dan menunjukan sebuah aktivitas fibrinolitik yang poten. Kombinasi bromelin dan nutrisi lainnya mampu melawan iskemia atau reperfusi pada otot. Selain fungsi diatas, bromelin juga memiliki efek pada penyakit osteoarthritis, yakni terjadi pengurangan rasa sakit dan menurunnya inflamasi. Bromelin direkomendasikan juga sebagai terapi adjuvan untuk penyakit inflamasi kronik, keganasan autoimun. Penelitian mengemukakan bromelin memiliki aktivitas anti kanker, dibuktikan dengan meningkatnya ekspresi gen p53 dan Bax yang merupakan aktivator apoptosis sel.<sup>11</sup>

Suatu zat atau senyawa dianggap teratogenik, jika proses zat tersebut:

- a. Menghasilkan rangkaian malformasi yang khas, mengindikasikan selektivitas organ tertentu
- b. Memberikan efeknya pada tahap pertumbuhan jenis tertentu, yaitu selama organogenesis organ target dalam periode yang terbatas.
- c. Memperlihatkan insiden yang tergantung dosis<sup>12</sup>

Enzim bromelin memiliki efek abortifikasi, yaitu menghambat implantasi, meningkatkan kontraksi uterus, dan bersifat embriotoksik. Mekanisme kerja bromelin berdasarkan dua tipe prostaglandin, yaitu prostaglandin proinflamasi ( $\text{PGE}_2$  dan  $\text{PGF}_2$ ) dan prostaglandin antiinflamasi ( $\text{PGE}_1$ ). Prostaglandin proinflamasi menstimulasi inflamasi, agregasi trombosit, dan vasokonstriksi, sedangkan prostaglandin antiinflamasi bekerja sebaliknya.<sup>13</sup> Enzim bromelin dapat menstimulasi peningkatan prostaglandin dan meningkatkan kontraksi uterus. Prostaglandin tidak hanya berpengaruh

pada kontraksi uterus hamil, tapi juga memberikan pengaruh terhadap kontraksi uterus tidak hamil. Saat ovulasi, kadar progesteron meningkat dan merangsang pengeluaran prostaglandin yaitu  $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$  dari endometrium dan selanjutnya merangsang kontraksi miometrium.<sup>4</sup>

Enzim bromelin menunjukkan aktivitas hidrolitik pada jaringan ikat terutama terhadap kolagen dibandingkan terhadap protein myofibrilar yang lain. Aktivitas kolagenase bromelin dengan menghidrolisis kolagen diduga melalui akumulasi hidrosiprolin. Kolagen yang terhidrolisis oleh enzim bromelin membuat tubuh fetus menjadi sangat lunak.<sup>2</sup>

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. Kadar bromelin yang tinggi dengan kemungkinan bobot molekul (BM) < 600 dalton sehingga enzim dapat melewati sawar plasenta. Akumulasi bromelin dalam plasenta akan menghambat transfer nutrisi dari induk ke fetus dan menghambat metabolisme nutrisi yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan organ-organ fetus, termasuk bahan-bahan mineral untuk proses kalsifikasi. Selain itu kerusakan kolagen akibat aktivitas bromelin pada dinding pembuluh darah dapat menghambat pasokan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan fetus untuk proses pertumbuhan, perkembangan, maupun osteogenesis.<sup>2</sup>

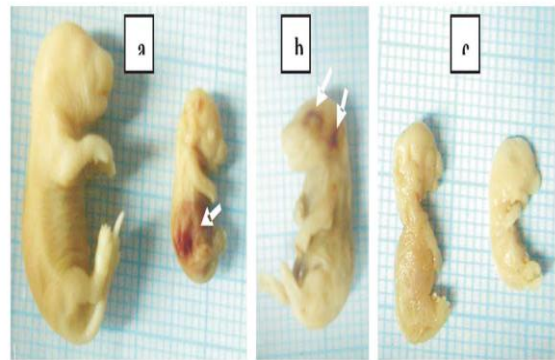
Efek gangguan terhadap kehamilan ini juga sejalan dengan penelitian terhadap mencit, dimana pemberian ekstrak buah nanas muda mempengaruhi penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit. Dari penelitian ini didapatkan efek teratogenik pada buah nanas. Efek teratogenik yang paling lazim ialah abortus spontan, malformasi kongenital, perlambatan pertumbuhan janin dan perkembangan mental, karsinogenesis dan mutagenesis.<sup>2</sup>

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak buah nanas muda menyebabkan penurunan rataan bobot awal uterus mencit dan pada fetus rataan bobot dan panjang fetus cenderung menurun dengan meningkatnya dosis. Penurunan bobot dan panjang tubuh adalah bentuk teringan efek agensia teratogenik dan merupakan parameter yang

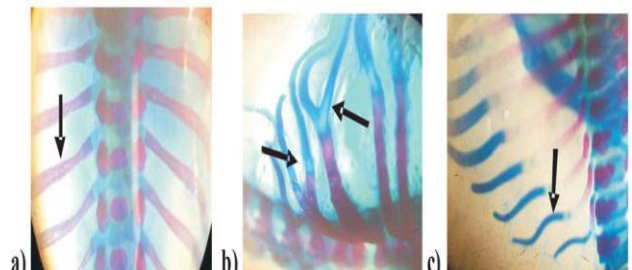
sensitif. Gangguan perkembangan individu dalam uterus menyebabkan kelainan antara lain kelahiran dengan bobot badan tidak normal. Penurunan bobot badan fetus merupakan bentuk teringan dari ekspresi teratogenik dan merupakan parameter yang lebih sensitif untuk uji teratogenik. Pengamatan terhadap tubuh fetus juga menunjukkan adanya kelainan fetus kerdil yang tubuhnya sangat lunak. Degradasi kolagen oleh bromelin dapat menurunkan bobot badan, serta pertumbuhan dan perkembangan fetus secara keseluruhan.<sup>2</sup>

Fleksibilitas kulit pada fetus dan pembuluh darah sebagian besar disebabkan oleh adanya kolagen tipe III pada jaringan ikat penyusun dinding pembuluh darah. Dalam penelitian ini, ekstrak buah nanas muda yang diberikan secara berulang pada dosis cukup tinggi menyebabkan konsentrasi enzim bromelin cukup tinggi dalam darah. Hidrolisis kolagen oleh bromelin terutama kolagen tipe III dapat menyebabkan dinding pembuluh darah pecah dan terjadilah hemoragi pada fetus (gambar 1).<sup>2</sup>

Degradasi kolagen sebagai bahan pembentuk tulang oleh aktivitas bromelin dapat menghambat kalsifikasi tulang rawan pada ruas metakarpus dan metatarsus fetus. Sejumlah fetus dengan kelainan bentuk costae berupa costae fusi serta adanya "jembatan costae" ditemukan pada fetus kelompok dosis 80%, dan costae dengan struktur tulang bergelombang ditemukan pada fetus kelompok dosis 20% (gambar 2). Pemisahan costae dari vertebrae terjadi di awal osifikasi sehingga gangguan pada perkembangan awal vertebrae sering diikuti kelainan costae. Kelainan costae diduga dimulai sejak awal pembentukan blastema vertebrae. Costae-costae yang berdekatan, ketika tumbuh memanjang, ada yang cenderung saling bersinggungan. Saat osifikasi, costae-costae yang bersinggungan diosifikasi bersama sehingga akhirnya terjadi fusi. Malformasi vertebrae yang utama terletak pada gangguan proses segmentasi.<sup>2</sup>



**Gambar 1. Morfologi Fetus usia 3 hari : a. Fetus normal (kiri), fetus kerdil dan hemoragi di bagian abdomen (kanan), b. Fetus hemoragi di beberapa bagian tubuh, c. Fetus abnormal (kiri) dan fetus mati dalam kandung (kanan) (Skala satu kotak pada kertas milimeter berukuran 1 mm<sup>2</sup>).<sup>2</sup>**



**Gambar 2. Costae Fetus : a). Costae normal, b) Costae fusi dan adanya jembatan costae dari kelompokdosis 80%, c). Costae bergelombang dari kelompok dosis 20%.<sup>2</sup>**

### Ringkasan

Dari pembahasan diatas, nanas adalah buah tropis yang bermanfaat bagi manusia karena kandungan nutrisinya yang lengkap. Namun enzim bromelin yang terdapat pada nanas diduga berbahaya pada masa kehamilan awal. Hal ini diakibatkan bromelin dapat menginduksi prostaglandin sehingga dapat memicu kontraksi uterus.

Penelitian yang dilakukan terhadap mencit hamil menunjukkan aktivitas bromelin pada fetus memiliki efek teratogenik yang berarti. Bromelin mampu mendegradasi kolagen tipe III yang menyebabkan hemoragi pada fetus. Degradasi kolagen ini juga menghambat kalsifikasi tulang rawan pada fetus mencit. Bromelin juga menyebabkan bobot dan panjang tubuhtidak normal pada fetus yang merupakan bentuk teringan efek agnesia teratogenik.

## Simpulan

Pada manusia, masa kehamilan awal sebaiknya buah nenas dibatasi konsumsinya atau bahkan tidak dikonsumsi sama sekali. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh enzim bromelin pada manusia. Bromelin memiliki efek teratogenik pada mencit. Penelitian pada mencit juga perlu dilakukan lebih lanjut untuk mengetahui efek teratogenik lain dari bromelin.

## Daftar Pustaka

1. Marlisa R. Sistem pakar mendiagnosa keguguran pada ibu hamil berdasarkan jenis makanan dengan menggunakan metode teorema bayes. *Informasi dan Teknologi Ilmiah (INTI)*. 2014; 4(3):24-32.
2. Setyawati, Yulihastuti DA. Penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit setelah pemberian ekstrak buah nenas muda. *Jurnal vet.* 2011; 12(3):192-9.
3. Wuryanti. Isolasi dan penentuan aktivitas spesifik enzim bromelin. *JKSA*. 2004; 7(3):83-7.
4. Cunningham GF, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, et al. *Obstetri Williams*. Edisi 23. Jakarta: EGC; 2012.
5. Pranata S, Sadewo FX. Kejadian keguguran, kehamilan yang tidak direncanakan dan pengguguran di Indonesia. *Penelitian Sistem Kesehatan*. 2012; 15(1):180-92.
6. Harsoliya MS, Pathan JK, Khan N. A review - food avoid during pregnancy. *Health sciences: An International Journal*. 2011; 1(2):16-8.
7. Rugayah, Anggalia I, Ginting YC. Pengaruh konsentrasi dan caraaplikasi iba (indole butiric acid) terhadap pertumbuhan bibit nenas (*Ananas comosus [L.] Merr.*) asal tunasmahkota. *J Agrotropika*. 2012;17(1):35-8.
8. Debnath P, Dey P, Chanda A, Bhakta T.A survey on pineapple and its medicinal value. *SAJP*. 2012;1(1):24-9.
9. Hossain MF, Akhtar S, Anwar M. Nutritional value and medicinal benefits of pineapple. *International Journal of Nutrition and Food Sciences (INJFS)*. 2015;4(1):84-8.
10. Tochi BN, Wang Z, Xu S, Zhang W. Therapeutic application of pineapple protease (bromelain). *Pakistan Journal of Nutrition (PJN)*. 2008;7(4):513-20.
11. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain. *Biotechnology research international (bri)*. 2012;1(1):1-6.
12. Katzung GB. *Farmakologi dasar dan klinik*. Edisi ke-10. Jakarta: EGC; 2010.
13. Dukhani A. *Ananas comosus (L.) Merr., Bromeliaceae*. Dalam: Quave CL, editor. *Medical plant monograph*. Atlanta: Emory University Course; 2012.