

**M E T A M O R F O S A**  
*Journal of Biological Sciences*

eISSN: 2655-8122

<http://ojs.unud.ac.id/index.php/metamorfosa>

**Morfologi dan Perkembangan Skeleton Fetus Tikus (*Rattus norvegicus* L.) yang Diberi Pakan Mengandung Kulit Nanas (*Ananas comosus* Merr.) selama Kebuntingan**

**The Skeletal Morphology and Development of Rat (*Rattus Norvegicus* L.) Fetus which Given Feed Containing Pineapple (*Ananas comosus* Merr.) Peel during Pregnancy**

**Ni Komang Frely Astuti, Iriani Setyawati\*, Inna Narayani**

*Program Studi Biologi, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana  
Kampus Bukit Jimbaran, Kuta, Badung, Bali*

\*Email: [iriani\\_setyawati@unud.ac.id](mailto:iriani_setyawati@unud.ac.id)

**INTISARI**

Ransum yang mengandung kulit nanas dikhawatirkan dapat mengganggu metabolisme induk karena adanya bromelin. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 16 ekor tikus bunting yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan. Induk bunting diberikan ransum yang mengandung 0 (K); 4,35 (P1); 8,70 (P2); dan 13,05 (P3) g/ekor/hari kulit nanas dalam ransum. Parameter yang diamati dari morfologi fetus yaitu jumlah fetus hidup, bobot, panjang dan kelainan fetus dan perkembangan skeleton fetus meliputi penulangan kerangka aksial (*costae*, *sternebra*, dan *vertebra*) dan kerangka apendikular (*vertebra cauda*, *metakarpus*, dan *metatarsus*). Data dianalisis dengan SPSS versi 22 menggunakan uji *One Way Anova* atau uji *Kruskal Wallis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fetus tikus dari induk yang diberi ransum mengandung kulit nanas selama kebuntingan menunjukkan pengaruh teratogenik. Kelainan morfologi fetus berupa hemoragi ditemukan pada dosis 8,70 (P2) dan dosis 13,05 (P3) g/ekor/hari. Pemberian ransum yang mengandung kulit nanas menghambat penulangan kerangka apendikular pada *metakarpus*, *metatarsus* dan *vertebra cauda*.

*Kata kunci: teratogenik, Ananas comosus Merr., bromelin, skeleton fetus*

**ABSTRACT**

Pineapple peel in animal feed might contain bromelain enzyme which could disrupt pregnancy in animal laboratory. This experiment used a complete randomized design with 16 pregnant rats which were divided into four treatment groups. The treatments are feed containing 0 (K); 4,35 (P1); 8,70 (P2); and 13,05 (P3) g/rat/day of pineapple peel that were given during pregnancy. Parameters of morphological fetus observed were alive fetuses, weight, length, and fetal abnormalities and skeleton development i.e. axial skeleton (*costal*, *sternal*, and *vertebral* bones) and appendicular skeleton (*vertebra caudal*, *metacarpal* and *metatarsal* bones). Data were analyzed by SPSS version 22, using *One Way Anova* or *Kruskal Wallis*. The result showed that fetuses from pregnant rats which administered with feed containing pineapple peel showed teratogenic effect. Fetal morphological abnormalities of the fetus is subcutaneous hemorrhage in were found at dose of 8,70 (P2) and dose of 13,05 (P3) g/rat/day. Feed containing pineapple peel could inhibit ossification of appendicular skeleton in *vertebra caudal*, *metacarpal*, and *metatarsal*.

*Keywords: teratogenic, Ananas comosus Merr., bromelain, fetal skeleton*

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang memiliki daerah pertanian dan perkebunan yang melimpah. Beberapa limbah perkebunan dapat dimanfaatkan sebagai komponen penyusun pakan ternak. Buah nanas merupakan komoditas yang mengalami kenaikan produksi terbesar yaitu 399.833 ton (28,64%) secara nasional pada tahun 2017 dibandingkan tahun 2016 (BPS, 2018). Limbah kulit nanas yang dihasilkan dari industri pengolahan buah nanas mencapai 27% dari total produksi buah nanas. Kulit nanas masih memiliki nilai gizi yang baik yaitu bahan kering 88,95%, abu 3,82%, serat kasar 27,09%, protein kasar 8,78% dan lemak kasar 1,15%. Data tersebut dapat menunjukkan bahwa potensi kulit nanas sebagai sumber pakan ternak cukup tinggi serta cukup menjanjikan (Nurhayati, 2013).

Kulit nanas memiliki potensi besar sebagai pakan ternak, akan tetapi terdapat kekhawatiran apabila dikonsumsi ternak yang sedang bunting. Kekhawatiran ini timbul karena kandungan senyawa tanaman nanas yaitu bromelin kemungkinan dapat berdampak buruk terhadap ternak yang sedang bunting. Penelitian pemberian ekstrak buah nanas muda dengan berbagai dosis terhadap mencit bunting selama periode organogenesis dapat menyebabkan kelainan morfologi, hemoragi serta kelainan skeleton berupa hambatan penulangan pada fetus mencit (Setyawati dan Yulihastuti, 2011). Hal ini menjadi dasar pentingnya penelitian ini untuk mengetahui efek negatif ransum yang mengandung kulit nanas yang dikonsumsi induk selama kebuntingan terhadap perkembangan fetus. Jika hasil yang diperoleh tidak berdampak negatif pada fetus tikus, maka kulit nanas dalam ransum aman dikonsumsi induk bunting.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Sampel segar kulit nanas (*Ananas comosus* Merr.) diperoleh dari pedagang buah di Pasar Badung, Kota Denpasar. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus* L.) betina dewasa dengan bobot badan berkisar 180-200 g yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Unud. Bahan

kimia yang digunakan dalam penelitian ini meliputi pewarna *Alizarin red* dan *Alcian blue*, gliserin, asam asetat 100%, aseton, aquades, alkohol 96%, dan KOH 1%.

### Pembuatan Ransum

Pembuatan ransum dimulai dengan pakan CP551 dan kulit nanas segar yang telah dihaluskan, lalu dicampur menggunakan *mixer* hingga homogen. Setelah bahan tercampur kemudian dimasukkan ke dalam mesin *pelleting*. Hasil *pelleting* langsung dikeringkan menggunakan *freeze dryer* selama 6-8 jam hingga kering. Ransum yang telah jadi disimpan dalam *refrigerator* agar kadar enzim bromelin tidak hilang selama perlakuan.

### Aklimatisasi dan Pengawinan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus* L.) betina dewasa, berumur tiga bulan, dan bobot badan 170-200 g. Selama dua minggu tikus diaklimatisasi di dalam kandang bak plastik yang ditutup dengan penutup kawat dan dialasi dengan serutan kayu untuk menyerap kotoran tikus. Tikus diberi pakan berupa pakan babi komplit butiran CP551 dan air minum secara *ad libitum*.

Pemeriksaan siklus estrus dilakukan dengan mengamati hasil apusan vagina dengan pewarnaan giemsa selama aklimatisasi. Tikus betina yang sedang berada pada fase estrus dikawinkan dengan tikus jantan selama satu malam. Hari ke-nol kebuntingan ditentukan setelah terjadinya perkawinan ditandai dengan pada keesokan harinya ditemukan sumbat vagina (*vaginal plug*).

### Rancangan Percobaan

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap menggunakan tikus yang sedang bunting dibagi menjadi empat kelompok perlakuan ransum yang berbeda yaitu kontrol (K) dan tiga perlakuan yaitu P1, P2, dan P3 dengan masing-masing empat ulangan. Kontrol hanya diberikan pakan komersial tanpa penambahan kulit nanas pada pakan. Perlakuan P1, P2, dan P3 masing-masing diberi ransum yang mengandung kulit nanas 4,35; 8,70 dan 13,05 g/ekor/hari. Ransum yang mengandung kulit nanas diberikan

selama kebuntingan sesuai perlakuan sebesar 20 g/ekor/hari (Setyawati, 2015).

**Data Morfologi Fetus**

Fetus yang lahir terlebih dahulu difiksasi dalam alkohol 96%. Pemeriksaan fetus yang dilahirkan dari setiap induk diamati dan dihitung jumlah fetus hidup dan fetus mati. Pemeriksaan fetus meliputi pengukuran bobot dan panjang fetus, serta diamati ada tidaknya kelainan-kelainan morfologi berupa kelainan kongenital antara lain ada tidaknya hemoragi.

**Data Perkembangan Skeleton**

Fetus diwarnai dengan proses pewarnaan *Alizarin Red* dan *Alcian Blue*. Komposisi larutan pewarna terdiri atas etanol 100% 70 mL, *Alcian Blue* 0,015 g, *Alizarin Red* 0,005 g, asam asetat 100% 5 mL dan akuades 25 mL. Fetus direndam 2 hari dalam larutan pewarna pada suhu 37°C dan terlindung dari cahaya. Proses penjernihan menggunakan KOH 1% selama 1-48 jam. Fetus disimpan dalam larutan gliserin dan diadaptasi dalam larutan KOH:gliserin (4:1), direndam dalam KOH:gliserin (1:1 kemudian 1:4) masing-masing selama 12-48 jam (Setiawan, 2009). Gliserin 100% digunakan untuk menyimpan fetus dan diamati penyerapan pewarnanya. Parameter yang diamati meliputi jumlah ruas penulangan (metakarpus, metatarsus, dan vertebra cauda) serta malformasi *kosta*, *sternebra*, dan vertebra (EMAP, 2009; Setyawati dan Yulihastuti, 2011).

**Analisis Data**

Data kuantitatif dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS versi 22. Normalitas distribusi data diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov Test*. Jika distribusi data normal, dilanjutkan uji parametrik *One Way-ANOVA* dan uji lanjut

*Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk melihat perbedaan antar kelompok. Jika distribusi data tidak normal, dilanjutkan dengan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* dan uji lanjut *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok. Nilai  $P > 0,05$  dapat diartikan data tidak signifikan, sedangkan jika  $P < 0,05$  diartikan data signifikan.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Morfologi Fetus Tikus**

*Fetus hidup, bobot dan panjang fetus*

Rata-rata jumlah fetus setelah pemberian perlakuan tidak berbeda signifikan antara kontrol dengan perlakuan. Perlakuan yang diberikan tidak menyebabkan fetus mengalami kematian atau resorpsi (Tabel 1). Fetus yang lahir hidup menunjukkan fetus masih dapat mentolerir senyawa asing yang terkandung di dalam kulit nanas. Sel-sel tubuh fetus bersifat reversibel, yaitu dapat mengganti sel-sel yang rusak atau mati sehingga fetus masih dapat bertahan hidup (Widyastuti dkk., 2006).

Bobot dan panjang fetus merupakan dua parameter untuk mengetahui pengaruh dari perlakuan ransum terhadap induk tikus. Rata-rata bobot dan panjang fetus dari induk setelah perlakuan menunjukkan bahwa ransum yang mengandung kulit nanas yang dikonsumsi induk selama kebuntingan tidak mempengaruhi bobot dan panjang fetus secara signifikan (Tabel 1).

Pertumbuhan dan perkembangan janin membutuhkan asupan nutrisi berupa asam amino, vitamin, dan mineral dari induk ke fetus. Pemberian ransum yang mengandung kulit nanas berkaitan dengan nutrisi yang masih terkandung dalam kulit nanas.

Tabel 1. Rerata fetus hidup (ekor), bobot fetus (g) dan panjang fetus (cm).

Perlakuan	Jumlah induk (ekor)	Jumlah ulangan (ekor)	Rerata fetus hidup (ekor)	Rerata bobot fetus (g)	Rerata panjang fetus (cm)
K	4	16	10,00 ± 1,155 <sup>a</sup>	5,56 ± 0,124 <sup>a</sup>	4,64 ± 0,750 <sup>a</sup>
P1	4	16	10,00 ± 1,826 <sup>a</sup>	5,78 ± 0,264 <sup>a</sup>	4,60 ± 0,102 <sup>a</sup>
P2	4	16	9,50 ± 2,517 <sup>a</sup>	5,45 ± 0,238 <sup>a</sup>	4,60 ± 0,120 <sup>a</sup>
P3	4	16	9,75 ± 1,708 <sup>a</sup>	5,44 ± 0,236 <sup>a</sup>	4,56 ± 0,675 <sup>a</sup>

Keterangan: Huruf yang sama di dalam satu kolom menunjukkan tidak berbeda signifikan ( $P < 0,05$ ).

Kandungan nutrisi kulit nanas yaitu sebesar 81,72% air; 20,87% serat kasar; 17,53% karbohidrat; 4,41% protein dan 13,65% gula reduksi (Wijana dkk., 1991). Beberapa kandungan nutrisi yang cukup tinggi tersebut memungkinkan bagi kulit nanas digunakan sebagai campuran pakan ternak sehingga dapat mengurangi limbah sekaligus memanfaatkan limbah kulit nanas.

Kulit nanas masih mengandung golongan enzim protease yaitu enzim bromelin. Enzim ini mampu mengkatalisis pemecahan ikatan peptida, polipeptida, dan protein dengan menggunakan reaksi hidrolisis menjadi molekul-molekul yang lebih sederhana yaitu peptida rantai pendek dan asam amino (Naiola dan Widyastuti, 2002). Dengan demikian pakan ternak komersial yang mengandung cukup tinggi protein dapat dihidrolisis oleh enzim bromelin menjadi molekul yang lebih sederhana sehingga lebih mudah dicerna oleh induk tikus selama kebuntingan. Hal ini yang diduga menyebabkan tidak adanya kematian fetus atau penurunan bobot dan panjang fetus karena nutrisi yang terkandung dalam pakan dapat terserap lebih baik oleh induk bunting.

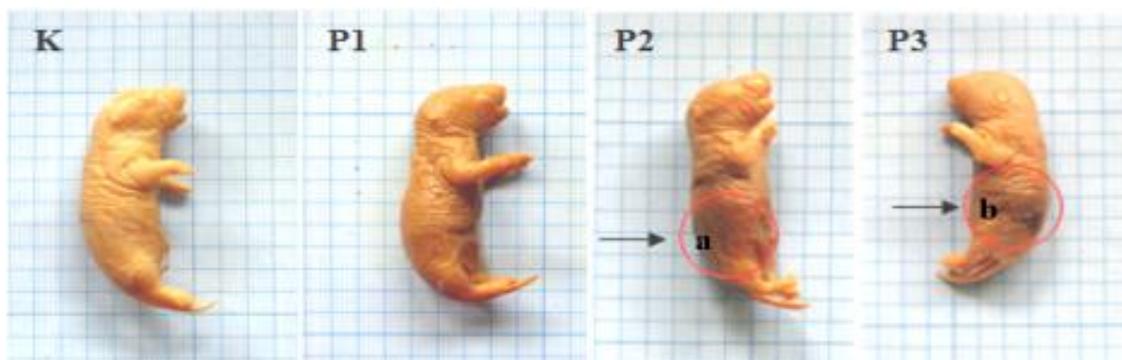
**Hemoragi fetus**

Kelainan morfologi yang ditemukan pada fetus berupa hemoragi, namun hanya sedikit fetus yang mengalami hemoragi. Kelompok K (kontrol) dan P1 tidak ditemukan fetus yang mengalami hemoragi, sebaliknya pada P2 terdapat tiga fetus dengan persentase 12,67% mengalami hemoragi pada bagian lateral dan P3 terdapat satu fetus yang mengalami hemoragi pada bagian dorsal dengan presentase 2,86% (Tabel 2, Gambar 1).

Dalam penelitian ini dosis P3 lebih kecil pengaruhnya daripada P2 kemungkinan karena bromelin lebih banyak mengaktifkan fungsinya sebagai enzim selulase dimana kulit nanas kaya akan serat sehingga serat kulit nanas yang lebih tinggi pada ransum P3 tersebut lebih dulu dihidrolisis. Hal ini diduga menurunkan aktivitas bromelin sebagai enzim protease. Berdasarkan penelitian Taussig dan Batkin (1988), buah nanas selain mengandung enzim proteolitik dan non proteolitik (asam fosfatase dan peroksidase) juga terdapat aktivitas amilase dan selulase.

Tabel 2. Fetus yang mengalami hemoragi

Perlakuan	Jumlah fetus yang mengalami hemoragi	Lokasi hemoragi		Dorsal tubuh	Persentase fetus hemoragi
		Jumlah total fetus	Lateral tubuh		
K	0	40	0	0	0
P1	0	40	0	0	0
P2	3	38	3	0	12,67 %
P3	1	35	0	1	2,86 %



Gambar 1. Morfologi fetus tikus setelah induk diberi ransum mengandung kulit nanas. Keterangan : kelompok tanpa diberi ransum mengandung kulit nanas/ kontrol (K), serta perlakuan dosis 4,35 g/ekor/hari (P1); 8,70 g/ekor/hari (P2), dan 13,05 g/ekor/hari (P3) kulit nanas dalam ransum; hemoragi pada bagian perut sisi kanan (a) dan pada bagian punggung (b).

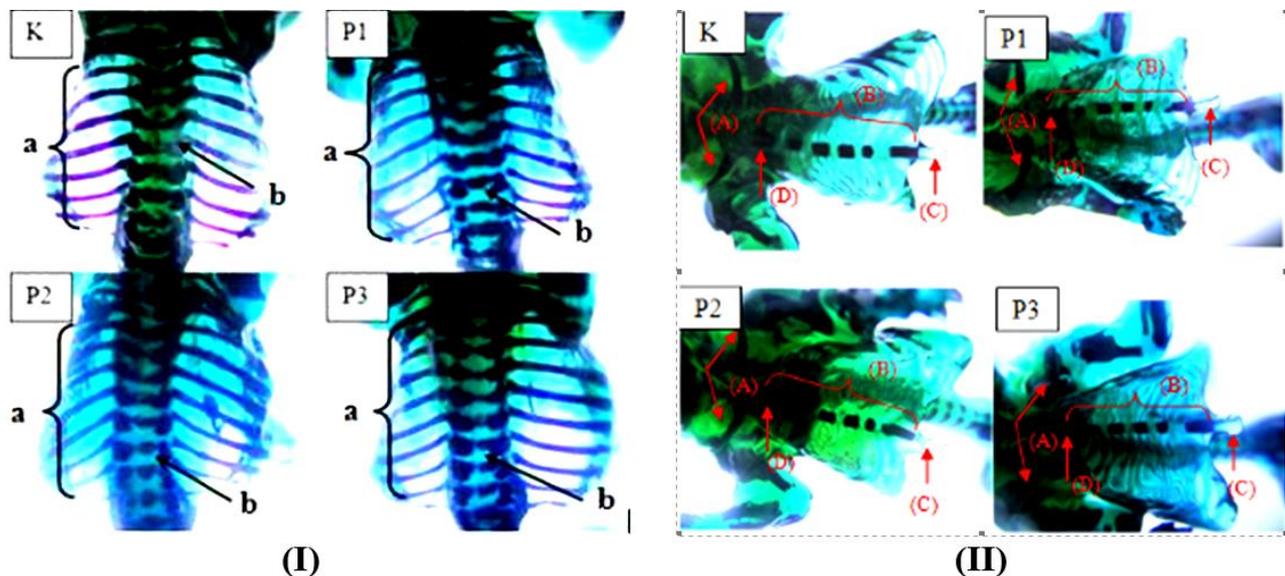
Hemoragi terjadi akibat adanya gangguan tekanan viskositas cairan pada bagian fetus yang berbeda yaitu antara plasma darah dan ruang ekstra kapiler. Mekanisme lain penyebab hemoragi adalah vasokonstriksi yang menyebabkan tekanan darah meningkat sehingga pembuluh darah pecah (Price dan Wilson, 2005). Pecahnya pembuluh darah pada fetus tidak terlepas dari kandungan kulit nanas yaitu enzim bromelin. Enzim bromelin pada dosis 8,70 dan 13,05 g/ekor/hari yang terkandung dalam kulit nanas diduga menjadi pemicu terjadinya hemoragi. Bromelin dengan reaksi hidrolisis mampu memecah kolagen terutama kolagen tipe III yang dapat mengakibatkan pecahnya dinding pembuluh darah (Setyawati dan Yulihastuti, 2011).

**Perkembangan Skeleton Fetus**  
***Kosta, sternebra, dan vertebra***

Dari hasil penelitian, proses osifikasi pada penulangan kerangka aksial yaitu *kosta*, *sternebra* dan *vertebra*, fetus tikus dari induk yang diberi ransum mengandung kulit nanas selama kebuntingan tidak mengalami kelainan. Hasil

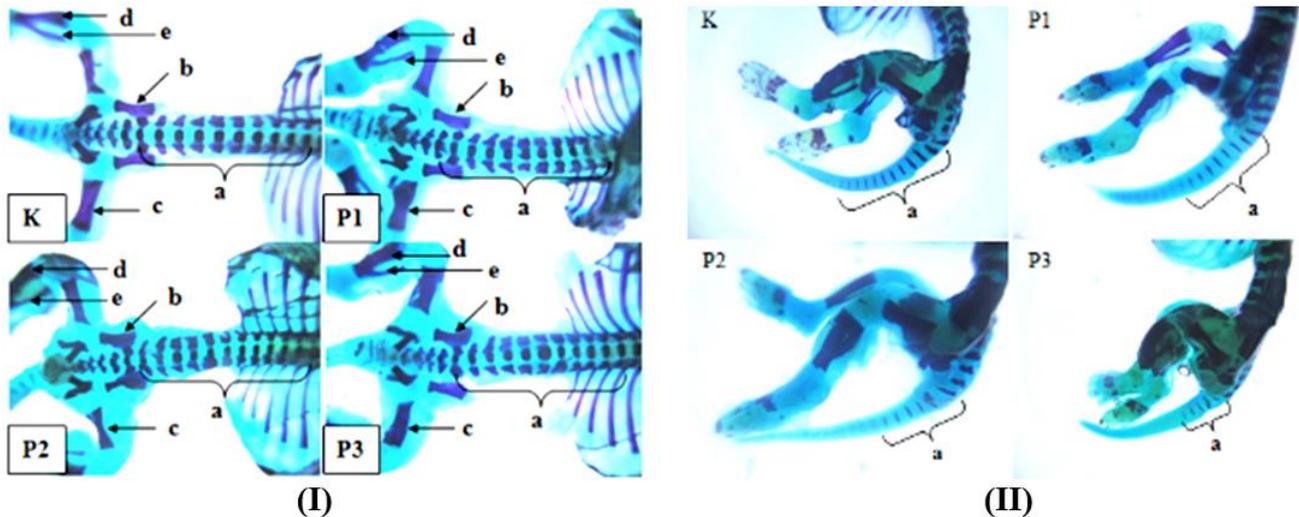
preparasi skeleton fetus tikus pada bagian *kosta* dari K (kontrol) dengan perlakuan (P1, P2, dan P3) tidak menunjukkan perbedaan [Gambar 2 (I)]. *Kosta* fetus terdiri atas 7 pasang rusuk sejati (*costae verae*), 3 pasang rusuk palsu (*costae spuriae*), dan 2 pasang rusuk melayang (*costae fluctuantes*). Jumlah ruas penulangan *kosta* yaitu 12 ruas dan tidak terdapat ruas yang mengalami pembengkokan atau bergelombang. Hal ini menunjukkan pembentukan ruas *kosta* dengan jumlah normal.

Penulangan *sternebra* tidak mengalami keterlambatan maupun kelainan. *Sternebra* sudah berkembang secara normal baik pada kontrol maupun perlakuan P1, P2, dan P3. Pemberian ransum yang mengandung kulit nanas selama kebuntingan induk tikus tidak berpengaruh terhadap proses penulangan *sternebra* [Gambar 2 (II)]. Struktur *vertebra* fetus secara deskriptif juga tidak mengalami gangguan. Setelah perlakuan, tidak ditemukan struktur *vertebra* yang bergabung menjadi satu (*fusi*) maupun bengkok pada semua fetus [Gambar 3 (I)].



Gambar 2. Ruas penulangan *costae* dan *sternebra*

Keterangan: kontrol (K), perlakuan dosis 4,35 g/ekor/hari (P1); 8,70 g/ekor/hari (P2), dan 13,05 g/ekor/hari (P3) kulit nanas dalam ransum. Pewarnaan: *Alizarin Red* dan *Alcian Blue*, \*Merah: Tulang keras, \*Biru: Tulang rawan; (I). Ruas penulangan *kosta*, huruf **a** = tulang *kosta*, **b** = tulang *vertebra*; (II). Ruas penulangan *sternebra*, huruf merah (A) *clavicula* (selangka), (B) *sternum* (dada), (C) *processus xiphoideus* (taju pedang), dan (D) *manubrium sterni* (hulu).



Gambar 3. Ruas penulangan vertebra dan vertebra cauda

Keterangan: kontrol (K), perlakuan dosis 4,35 g/ekor/hari (P1); 8,70 g/ekor/hari (P2), dan 13,05 g/ekor/hari (P3) kulit nanas dalam ransum. Pewarnaan: *Alizarin Red* dan *Alcian Blue*, \*Merah: Tulang keras, \*Biru: Tulang rawan. (I). Ruas penulangan vertebra, huruf a = ruas penulangan pada vertebra, b = tulang pinggul (lumbar), c = femur, d = tibia, e = fibula; (II). Ruas penulangan vertebra cauda, huruf a = ruas penulangan pada vertebra cauda (ekor) fetus.

Tabel 3. Rerata ruas vertebra cauda dan metakarpus fetus

Parameter	Perlakuan	Mean Rank	Chi Square	P	Rerata ruas (buah)
Vertebra cauda	K	14,50 a	13,678	0,003	11,86
	P1	10,50 b			9,19
	P2	6,13 b			7,00
	P3	2,88 b			5,89
Metakarpus	K	14,50 a	15,000	0,002	3
	P1	6,50 b			2
	P2	6,50 b			2
	P3	6,50 b			2

Keterangan: Huruf yang berbeda di dalam satu kolom menunjukkan berbeda signifikan ( $P < 0,05$ ).

**Metakarpus dan metatarsus**

Hasil preparasi bagian metakarpus [Tabel 3, Gambar 4 (I)] menunjukkan jumlah ruas penulangan P1, P2, dan P3 yang berbeda dengan kontrol. Ruas metakarpus pada kontrol berjumlah tiga ruas sedangkan setelah pemberian ransum yang mengandung kulit nanas pada induk selama periode kebuntingan menyebabkan penurunan jumlah ruas yaitu hanya dua ruas tulang metakarpus. Pengamatan bagian metatarsus hanya dilakukan secara deskriptif [Gambar 4 (I)].

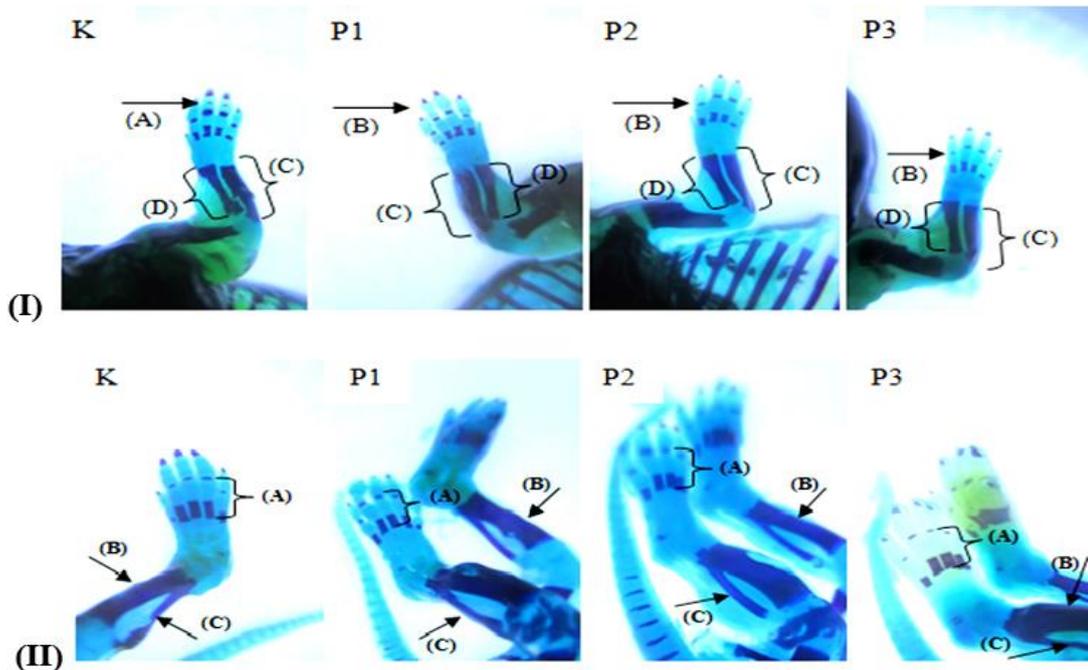
Bagian kerangka apendikular yaitu metakarpus dan metatarsus hasil preparasi, menunjukkan terjadinya keterlambatan proses osifikasi. Metakarpus dan metatarsus secara

normal terdiri dari lima jari yang setiap jarinya tersusun atas tiga ruas tulang falang (Sloane, 2004). Pemberian ransum yang mengandung kulit nanas terhadap induk selama kebuntingan mempengaruhi jumlah ruas tulang falang yaitu hanya dua ruas tulang falang yang sudah mengalami osifikasi membentuk tulang keras. Ruas-ruas vertebra cauda dan anggota gerak (metakarpus dan metatarsus) mengalami keterlambatan penulangan (osifikasi), diduga karena peran enzim bromelin yang terkandung dalam kulit nanas.

Kandungan enzim bromelin pada kulit nanas sebesar 0,050-0,075% (Murniati, 2006) kemungkinan dapat menghambat perkembangan

skeleton. Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Setyawati dan Yulihastuti (2011), enzim bromelin dari ekstrak buah nanas muda dapat menghambat kalsifikasi tulang rawan pada fetus mencit. Dalam Almahdy dkk. (2014)

disebutkan bahwa ruas jari dan ekor rodensia rentan mengalami kecacatan pada hari kebuntingan ke-9, sementara pada hari ke-10 kebuntingan cacat jari-jari dan ekor kemungkinan hanya 18%.



Gambar 4. Ruas penulangan metakarpus dan metatarsus

Keterangan: kontrol (K), perlakuan dosis 4,35 g/ekor/hari (P1); 8,70 g/ekor/hari (P2), dan 13,05 g/ekor/hari (P3) kulit nanas dalam ransum. Pewarnaan: *Alizarin Red* dan *Alcian Blue*, \*Merah: Tulang keras, \*Biru: Tulang rawan; (I). Ruas penulangan metakarpus, huruf (A) 3 ruas jari pada metakarpus, (B) 2 ruas jari pada metakarpus, (C) ulna, dan (D) radius; (II). Ruas penulangan metatarsus, huruf (A) ruas jari metarsus (*phalanges*), (B) tibia, dan (C) fibula.

Enzim bromelin diketahui memiliki kemampuan untuk menguraikan jaringan ikat kolagen (Ionescu *et al.*, 2008). Kolagen sangat berperan dalam pembentukan tulang. Jaringan ikat kolagen menyusun sebanyak 95% bahan organik, dimana sebanyak 35% bahan organik tersebut sebagai pembentuk tulang (Sherwood, 2015). Terurainya kolagen akibat aktivitas kolagenase bromelin pada dinding pembuluh darah dapat menyebabkan rapuhnya pembuluh darah sehingga rentan mengalami kerusakan. Pembuluh darah yang rusak secara tidak langsung akan menghambat suplai darah dari induk kepada janinnya. Dengan demikian pasokan darah yang mengandung oksigen maupun nutrisi yang dibutuhkan oleh fetus

terganggu dan dapat menghambat pertumbuhan, perkembangan maupun osteogenesis fetus di dalam kandungan (Setyawati dan Yulihastuti, 2011).

**KESIMPULAN**

Fetus tikus dari induk yang diberi ransum mengandung kulit nanas selama kebuntingan menunjukkan pengaruh teratogenik. Kelainan morfologi fetus berupa hemoragi ditemukan pada dosis 8,70 dan 13,05 g/ekor/hari. Pemberian ransum yang mengandung kulit nanas memperlambat penulangan kerangka apendikular pada ruas-ruas metakarpus, metatarsus dan vertebra cauda.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Almahdy, A., Dachriyanus, dan M. Rosa. 2014. Uji Efek Teratogen Anti Nyamuk Bakar yang Mengandung Transfluthrin terhadap Fetus Mencit Putih. *Jurnal Scientia*. 4(2): 46-50.
- Badan Pusat Statistik. 2018. Statistik Tanaman Buah-Buahan dan Sayuran Tahunan Indonesia 2017. Jakarta: Badan Pusat Statistik
- Ionescu A., I. Aprodu, G. Pascaru. 2008. Effect of Papain and Bromelin on Muscle and Collagen Proteins in Beef Meat. *Fascicle VI Food Technology, New Series II*(XXXI): 9-16.
- EMAP/Edinburgh Mouse Atlas Project. 2009. A3D Digital Atlas of Mouse Embryonic Development. United Kingdom: University of Edinburgh, available at : <http://genex.hgu.mrc.ac.uk/Atlas/intro.html>
- Nurhayati. 2013. Penampilan Ayam Pedaging yang Mengonsumsi Pakan Mengandung Kulit Nanas Disuplementasi dengan Yoghurt. *Agripet*. 13(2): 15-19
- Manson, J. M., H. Zenick., and R.D. Costlow. 1982. *Teratology Test Methods for Laboratory Animals*. New York: Raven Press.
- Murniati, E. 2006. *Sang Nanas Bersisik Manis di Lidah*. Surabaya: SIC.
- Naiola E. dan N. Widyastuti. 2002. Isolasi, Seleksi dan Optimasi Produksi Protease dari Beberapa Isolat Bakteri. *Hayati*. 6: 467-473.
- Price, S. A. dan Wilson. 2005. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6 Volume 2*. Jakarta: EGC. p. 743.
- Setiawan, C. 2009. Efek Teratogenik Komubucha pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar (*Skripsi*). Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Setyawati, I. dan D. A. Yulihastuti. 2011. Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda. *Jurnal Veteriner* 12(3): 192-199.
- Setyawati, I. 2015. Penambahan Kulit Nanas (*Ananas comosus*) ke dalam Ransum yang Mengandung Kaliandra (*Calliandra calothyrsus*) terhadap Performans Induk Bunting dan Fetus Tikus (*Rattus norvegicus*) (*Disertasi*). Denpasar: Universitas Udayana.
- Sherwood, L. 2015. *Human Physiology: From Cells to System*. 9<sup>th</sup> Ed. Florence USA: Cengage Learning Inc.
- Sloane, E. 2004. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*. Jakarta: EGC. p. 92-108.
- Taussig and Batkin. 1988. Bromelain. *J. Ethnopharmacol*. 22: 191-203.
- Wijana, S., Kumalaningsih, A. Setyowati, U. Efendi dan N. Hidayat. 1991. *Optimalisasi Penambahan Tepung Kulit Nanas dan Proses Fermentasi pada Pakan Ternak terhadap Peningkatan Kualitas Nutrisi*. Malang: Universitas Brawijaya.
- Widyastuti, N., T. Widiyani., dan S. Listyawati. 2006. Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar. *Bioteknologi* 3(2): 56-62.