

Kajian pustaka toksisitas tanaman nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr)

Qurratul Aeni^{1*}, Siti Rahmatul Aini¹, Iman Surya Pratama¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v6i1.264>

Article Info

Received : 2022-03-29

Revised : 2022-04-23

Accepted : 2022-04-27

Abstract: Pineapple plants are used ethnomedicinally in various countries, especially in Indonesia. Several studies have shown that pineapple plants have pharmacological effects both in vitro and in vivo on various diseases. Ananas Plant has the potential to be cultivated as medicine products. The toxicity of *Ananas comosus* (L) Merr important to acknowledge. This literature review aims to provide comprehensive information through a literature review regarding the toxicity of pineapple (*Ananas comosus* [L.] Merr). The literature review was collected in the period 2010 to 2021 which was obtained from the Google Scholar and Pubmed databases with a total of 9544 and a study was carried out on 10 works of literature. Based on the results of 10 literatures that have met the inclusion criteria, it shows that the in vitro toxicity test on pineapple (*Ananas comosus* [L.] Merr) has an LC₅₀ of 403.83 to 9000 ppm which belongs to the category of practically non-toxic to moderately toxic. In vivo toxicity test showed that LD₅₀ > 5000 mg/kgBW showed no deaths which were classified as practically non-toxic. From the results of literature research, it can be said that toxic plants (*Ananas comosus* [L.] Merr) have a toxicity category of practically non-toxic to moderately toxic in vitro studies. The results of the in vivo test showed that there were no deaths in the test animals which were in the category of practically non-toxic to mildly toxic.

Keywords: Pineapple (*Ananas comosus* [L.] Merr), toxicity.

Citation: Aeni, Q., Aini, S. R., & Pratama, I. S. (2022). Kajian pustaka toksisitas tanaman nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr). *Sasambo Journal of Pharmacy*, 3(1), 49-62. <https://doi.org/10.29303/sjp.v3i1.164>

Pendahuluan

Ananas comosus (L.) Merr atau yang lebih dikenal dengan nanas merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Selatan dan Paraguay (Debnath dkk, 2012). Indonesia merupakan salah satu lokasi konservasi tumbuhan nanas. Menurut Dalimartha (2000), Redaksi AgroMedia (2008), dan Hidayat dkk (2015) nama daerah nanas di Indonesia yaitu anes (Aceh); anes, nas, kanas, konas (Sumatera); aneh dan naneh (Minangkabau); hanas (Batak); nanas (Melayu); kanas, kanyas, nas, dan nyanyas (Lampung); ganas dan danas (Sunda); nanas (Jawa); lanas dan nanas (Madura);manas (Bali); pedang dan nanas (Nusa Tenggara); anana dan pedang (Flores); nanati (Gorontalo); tuis mangandow

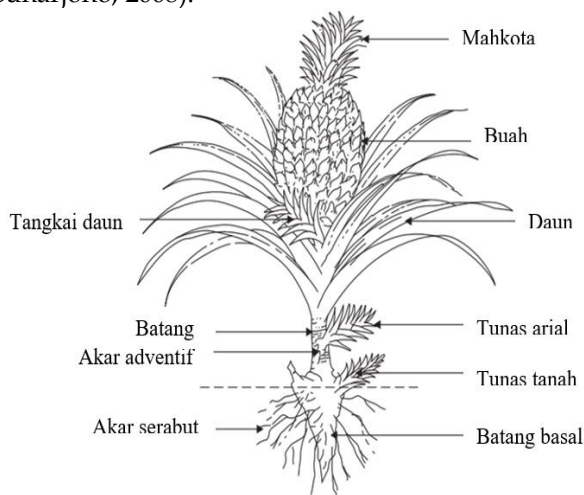
(Makassar); nanasi (Toraja); arnasiun, kaluasi, dan manasi (Maluku).

Berdasarkan *Food and Agricultural Organization* beberapa negara di dunia memproduksi nanas diantaranya Philipina, Thailand, Costa Rica, Malaysia, Chili, Brazil, India, Nigeria, Meksiko, Vietnam, Colombia, dan Indonesia (Debnath, dkk, 2012). Daerah penghasil nanas di Indonesia yaitu Sumatera Utara, Riau, Sumatera Selatan, Jawa Barat, dan Jawa Timur (Ardiansyah, 2019). Nusa Tenggara Barat termasuk dalam daerah produksi nanas dengan Kabupaten Lombok Timur merupakan penghasil nanas terbesar setelah Kabupaten Lombok Barat (Badan Pusat Statistik NTB, 2015).

Email: xxxx@xxx.xxx (*Corresponding Author)

Tanaman nanas termasuk dalam Filum Tracheophyta, Kelas Liliopsida, Ordo Bromeliales, Famili Bromeliaceae, genus *Ananas* dan spesies *Ananas comosus* (L.) Merril (Debnath dkk, 2021). Menurut Lubis (2020) nanas memiliki beragam varietas yaitu Queen, Cayene, Spanyol, Spanish dan Abacaxi dengan varietas Cayene dan Queen lebih banyak ditanam di Indonesia. Tanaman nanas diilustrasikan pada **Gambar 1**.

Nanas memiliki akar serabut dengan batang tebal berbentuk gada dan beruas-ruas pendek (Lubis, 2020). Daun nanas berurat sejajar dengan tepi yang ditumbuhi duri ke arah ujung daun. Buah nanas merupakan buah majemuk yang disebut sinkarpik dengan bentuk silinder. Bagian atas buah tumbuh daun-daun pendek yang tersusun seperti pilin yang disebut mahkota (Sunarjono, 2008).



Gambar 1. Morfologi tanaman nanas (Hassan dan Othman, 2011).

Kandungan metabolit primer dan sekunder tanaman nanas di setiap bagian berbeda. Bagian akar mengandung saponin dan tanin (Megawati, 2020). Bagian batang mengandung karbohidrat, asam amino, protein, saponin, flavonoid, dan alkaloid (Helen dkk, 2019). Bagian daun mengandung karbohidrat, protein, asam amino, vitamin C, alkaloid, tanin, flavonoid, terpenoid, fenolik, dan bromelain (Helen dkk, 2019; Akram dkk, 2013). Bagian kulit mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan bromelain. Bagian buah mengandung asam amino, peptida, protein, karbohidrat, lipid, terpenoid, flavonoid, alkaloid, dan fenolik (Helen dkk, 2019; Jovanoic dkk, 2018).

Masyarakat Indonesia telah memanfaatkan tumbuhan nanas sebagai pengobatan tradisional pada penyakit beri-beri dan cacangan (Dalimartha, 2007). Menurut Redaksi AgroMedia (2008), bagian buah dan daun berkhasiat sebagai obat sembelit, radang tenggorokan, bengkak, dan rasa penuh di lambung. Berdasarkan laporan anekdot dan cerita rakyat dari beberapa studi menyatakan bahwa kulit nanas secara

tunggal atau dikombinasikan dengan tanaman obat lain berkhasiat sebagai pengobatan malaria, radang sendi, infeksi tifoid, dan keluhan gastrointestinal. Kulit nanas juga berfungsi sebagai penyedap ramuan herbal (Ajayi dkk, 2021).

Berdasarkan studi Asase (2010), Yetein (2013), Iyama (2015), Kadir (2012), Debnath (2021), Olorunniyi dan Morekenji (2013), beberapa negara di Benua Afrika telah memanfaatkan nanas dalam penggunaan etnomedisin diantaranya buah nanas untuk demam kuning, obesitas, pencegah kanker, mencegah kadar vitamin C, dan keluhan gastrointestinal. Daun nanas untuk batuk dan penyakit kuning (Kamerun); buah nanas sebagai obat malaria, penyakit kuning, dan kelelahan (Benin); daun dan buah nanas sebagai obat malaria (Nigeria).

Tanaman nanas telah diuji baik secara *in vitro* dan *in vivo* dan terbukti memiliki efek farmakologi. Secara *in vitro* jus kulit nanas konsentrasi 25% b/v efektif membunuh *Paramphistomum* sp. dengan indeks ketahanan hidup 38,9% dan motilitas 34,1 yang sebanding dengan Albendazol 10% b/v dengan $p < 0,05$ (Damiyati dkk, 2021). Ekstrak air buah nanas memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Pseudomonas aeruginosa multidrug resisten* dengan konsentrasi bunuh minimal (KBM) 0,75 g/mL (Zharfran dkk, 2017). Fraksi etil asetat buah nanas konsentrasi 1000 µg/mL mampu menghambat pertumbuhan sel kanker SP-C1 sebesar 41,62% dan 43,45% dengan waktu inkubasi berturut-turut yaitu 24 jam dan 48 jam (Martina dkk, 2011).

Secara *in vivo* jus kulit nanas dosis 1008 mg/kg efektif menurunkan 98% jumlah telur *Ascaridia galli* dan *Heterakis gallinarum* pada ayam setelah 14 hari uji yang secara signifikan lebih baik dibandingkan pemberian plasebo pada ayam dengan $p < 0,05$ (Cormanis dkk, 2016). Pemberian kombinasi bromelain dosis 25 mg/kg secara oral dan Cisplatin dosis 1 mg/kg secara intraperitoneal pada mencit betina BALB/c selama 28 hari menunjukkan penurunan 47% berat kanker payudara 4TI yang berbeda signifikan diantara semua kelompok uji dengan $p < 0,05$ (Mohamad dkk, 2019).

Tanaman obat tradisional digunakan secara empiris oleh masyarakat dalam menanggulangi masalah kesehatan baik dengan pemeliharaan, pengobatan, maupun pemulihan kesehatan (BPOM, 2005). Akan tetapi beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman obat tradisional memiliki efek toksik apabila dikonsumsi secara terus menerus dengan dosis tertentu (Asif, 2012). Berdasarkan hal tersebut, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa untuk memenuhi beberapa persyaratan terkait kualitas, keamanan, dan khasiat, obat tradisional harus melalui uji praklinik yang salah satunya dengan pengujian toksisitas.

Berdasarkan studi literatur, nanas ditinjau dari aktivitas farmakologi dapat dikembangkan menjadi sediaan farmasi sehingga perlu ditelaah mengenai aspek toksisitas dan keamanan (Rahman dkk, 2020; Debnath dkk, 2021). Terkait peningkatan jumlah penelitian di bidang fitoterapi dan pasar obat fitoterapi, kebutuhan untuk mengeksplorasi tumbuhan nanas juga perlu dipertimbangkan (Paixao, 2019). Selain itu kajian literatur periode tahun 2010 hingga 2021 oleh Hassan, dkk (2011) dan Paixao, dkk (2021), aspek toksisitas dan keamanan masih terbatas. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk menyediakan informasi yang komprehensif melalui kajian literatur terkait toksisitas tanaman nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr).

Metode

Penyusunan kajian literatur terdiri dari beberapa tahapan meliputi pertanyaan penelitian, pencarian data, skrining data, penilaian kualitas data, ekstraksi data, pemetaan dan merangkum hasil. Pertanyaan penelitian disusun berdasarkan *framework Population Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) yang dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Kerangka Berpikir *Population, Intervention, Outcome* (PIO)

Kriteria	Cakupan
Population	Nanas
Intervention	Uji Toksisitas
Comparison	Tidak ada kontrol
Outcome	Parameter toksisitas

Sumber pencarian literatur diperoleh melalui *database Google Scholar* dan *PubMed* yang disesuaikan dengan judul penelitian, abstrak dan kata kunci. Kata kunci yang digunakan dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Kata Kunci Pencarian Literatur

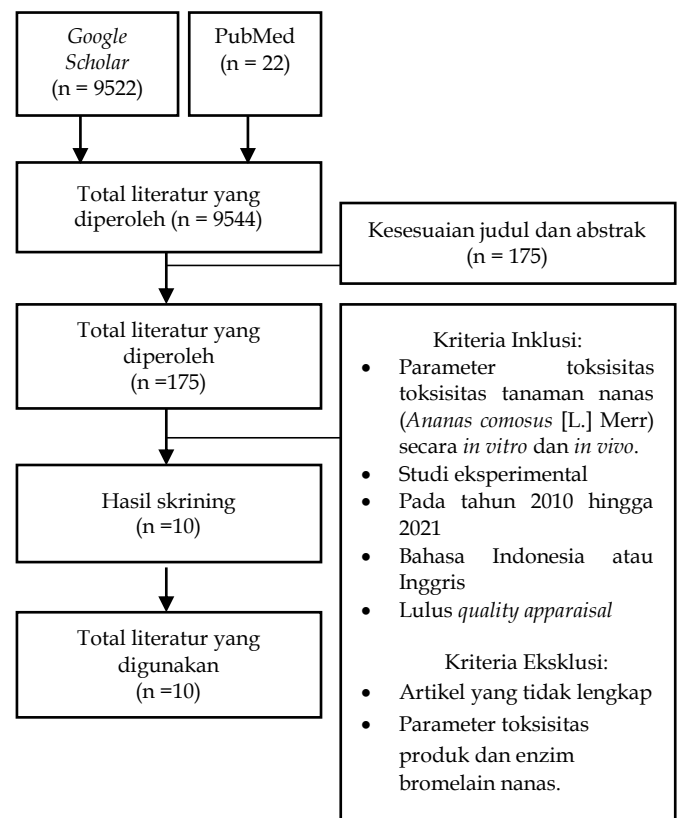
Pencarian Literatur	Kata Kunci
Google Scholar	Toksisitas DAN Nanas <i>toxicity AND Ananas AND comosus</i>
PubMed	LC ₅₀ AND <i>Ananas AND comosus</i> LD ₅₀ AND <i>Ananas AND comosus</i>

Penapisan data dilakukan berdasarkan judul/abstrak dan kata kunci. Data lengkap yaitu data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Algoritma penentuan literatur yang digunakan dapat dilihat pada **Gambar 2**. Kriteria inklusi berupa literatur yang menjelaskan terkait parameter toksisitas tanaman nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr) yang dipilih secara *in vitro* dan *in vivo*, studi eksperimental, berbahasa Inggris atau

Indonesia, dan dipublikasikan dari tahun 2010 hingga 2021.

Kriteria eksklusi berupa literatur yang tidak dapat diakses secara penuh, literatur berjenis *article review*, dan parameter toksisitas dari suatu produk dan enzim bromelain nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr). Ekstraksi data dilakukan pada literatur yang memenuhi syarat dan kriteria lalu dilakukan analisis lebih lanjut.

Proses ekstraksi data terkait 175 total literatur yang diperoleh dari kesesuaian judul dan abstrak dengan kata kunci dilakukan oleh anggota tim satu. Setelah dilakukan skrining terkait kriteria inklusi dan eksklusi, anggota tim 2 dan anggota tim 3 melalui diskusi lalu meninjau kembali dan menyetujui literatur yang digunakan. Ke-10 jurnal dinilai menggunakan *critical appraisal checklist JBI*.



Gambar 2. Algoritma pengumpulan literatur

Hasil dan Pembahasan

Uji toksisitas merupakan uji yang bertujuan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Toksisitas suatu senyawa dapat dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Uji toksisitas *in vitro* adalah suatu pengujian yang dilakukan di luar tubuh makhluk hidup, seperti pada sel, bakteri, organ terisolasi. Uji toksisitas *in vivo* adalah suatu pengujian

yang dilakukan di dalam tubuh makhluk hidup, seperti hewan uji (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2014).

Uji toksisitas secara *in vivo* diklasifikasikan menjadi dua meliputi uji toksisitas umum dan uji toksisitas khusus. Uji toksisitas umum bertujuan untuk mengevaluasi keseluruhan efek toksik meliputi akut, subkronis dan kronis. Uji toksisitas khusus merupakan uji lanjutan untuk menentukan efek yang belum ditemukan pada uji toksisitas umum khusus (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2014).

Secara umum, parameter toksisitas yaitu LC₅₀ dan LD₅₀. LC₅₀ adalah konsentrasi sediaan uji dalam air yang membunuh 50% hewan uji dalam periode paparan tertentu (OECD, 2019). Sedangkan LD₅₀ adalah dosis tunggal sediaan uji yang menyebabkan kematian hewan uji sebanyak 50% akibat pemberian secara oral (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2014).

Uji toksisitas tanaman nanas secara *in vitro*

Berdasarkan Tabel 3, uji toksisitas akut secara *in vitro* dilakukan pada bagian kulit, runjung, dan pulpa nanas menggunakan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) yang diuji pada *Artemia salina* Leach. Jenis pelarut yang digunakan pada ekstrak yaitu hidroalkohol 95% dengan air garam sebagai kelompok kontrol. Hasil telaah literatur menunjukkan bahwa kategori toksisitas dari terendah hingga tertinggi berturut-turut ditunjukkan pada ekstrak hidroalkohol 95% runjung nanas yang dinyatakan praktis tidak toksik, ekstrak hidroalkohol 95% kulit nanas dengan kategori sedikit toksik, dan hidroalkohol 95% pulpa nanas yang dinyatakan toksik sedang. *Artemia salina* Leach pada ekstrak hidroalkohol 95% runjung nanas memiliki pergerakan berenang lebih lambat dibandingkan ekstrak hidroalkohol 95% kulit dan runjung karena kandungan gula yang tinggi pada pulpa secara langsung mempengaruhi proses adaptasi *microcrustacean* dengan lingkungan (Paixao et al., 2019). Menurut Paixao (2019) ekstrak etanol dan penggunaan air dan garam laut untuk mensimulasi lingkungan *Artemia salina* Leach adalah poin utama yang mendukung kematian spesies.

Berdasarkan uji hemolisis sel darah merah domba, ekstrak mentah runjung, kulit, dan pulpa nanas memiliki persentase hemolisis berturut-turut sebesar 7,19% yang dinyatakan toksik sedang, 1,66% dan 0,83% pada konsentrasi 1000 µg/mL yang dinyatakan praktis tidak toksik. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini menunjukkan bahwa ketiga ekstrak tidak menunjukkan toksisitas terhadap darah (Paixao et al., 2019).

Terdapat sebuah studi yang menyatakan bahwa toksisitas jus kulit nanas Palembang, Pemalang, Subang, dan *Sunpride* dengan pelarut air dikategorikan toksik rendah dengan nilai LC₅₀ berturut-turut 755,21; 775,92; 403,83; dan 616,23 µg/mL namun metode pada studi

tidak disebutkan (Cornelia dan Kristyanti, 2021). Studi yang dilakukan oleh Aeni (2022) menggunakan pedoman OECD nomor 203 tahun 2019 menunjukkan bahwa ekstrak air kulit nanas pada ikan mas (*Cyprinus carpio*) memiliki nilai LC₅₀ >100 mg/L dengan kategori praktis tidak toksik. Namun studi tersebut masih memiliki keterbatasan pada parameter pH yang tidak sesuai dengan prasyarat OECD.

Uji toksisitas tanaman nanas secara *in vivo*

Pada Tabel 4 menunjukkan bahwa uji toksisitas secara *in vivo* dilakukan pada bagian buah, kulit, dan daun nanas menggunakan empat jenis pedoman OECD yaitu OECD 420, 423, dan 425 pada uji toksisitas akut, dan OECD 407 pada uji toksisitas sub akut. Pedoman OECD 420 digunakan pada uji toksisitas ekstrak air daun nanas dan ekstrak hidroalkohol buah nanas. Pedoman OECD 423 digunakan pada uji toksisitas ekstrak metanol kulit nanas dan ekstrak metanol daun nanas. Pedoman OECD 425 dan 407 berturut-turut digunakan pada ekstrak etanol kulit nanas dan ekstrak air daun nanas.

OECD 420 bertujuan untuk menentukan dosis terendah yang menyebabkan gejala toksisitas. OECD 423 bertujuan untuk menentukan dosis terendah yang menyebabkan kematian. OECD 425 dapat memberikan perkiraan nilai LD₅₀ dengan interval kepercayaan dan hasilnya dapat diklasifikasikan pada Sistem Harmonisasi Global (GHS) (Erkekoglu dkk, 2011). Sedangkan OECD 407 pada uji toksisitas sub akut bertujuan untuk memberikan informasi tentang kemungkinan bahaya yang timbul dari paparan berulang selama periode waktu yang relatif terbatas.

Berikut hasil uji toksisitas *in vivo* pada masing-masing bagian buah nanas sebagai berikut:

a. Uji Toksisitas Buah Nanas

Hasil telaah review pada uji toksisitas buah nanas menyatakan bahwa ekstrak hidroalkohol buah nanas dengan dosis 2000 mg/kg BB hingga dosis 4000 mg/kg BB menunjukkan tidak ada kematian (Malik et al., 2014; Saxena dan Panjwani, 2014; Mallik et al., 2019).

b. Uji Toksisitas Kulit Nanas

Pada ekstrak metanol kulit nanas dosis 2000 mg/kg BB tidak menunjukkan kematian pada tikus jantan (Kargutkar & Brijesh, 2017). Pada ekstrak metanol kulit nanas dengan dosis 5000 mg/kg BB juga tidak menunjukkan gejala toksisitas, kematian, perubahan berat badan, dan berat organ pada tikus jantan dan betina selama 14 hari pengamatan (Ajayi et al., 2021).

Pada uji batas yang dilakukan oleh Oktafia et al. (2019), ekstrak etanol kulit nanas dengan dosis 2000 dan 5000 mg/kg BB menunjukkan tidak ada kematian dan gejala toksisitas, selama 14 hari

pengamatan dengan $LD_{50} > 5000$ mg/kg BB. Pemberian ekstrak juga tidak berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan bobot badan tikus. Hari ke 15, pengujian dilanjutkan dengan melakukan pembedahan hewan uji untuk melihat indeks organ tikus seperti jantung, paru-paru, limpa, hati, dan ginjal. Hasil analisis bobot badan dan indeks organ menggunakan SPSS menunjukkan bahwa $p > 0,05$ pada uji normalitas, homogenitas dan signifikansi sehingga H_0 diterima sehingga dapat dinyatakan bahwa data bobot badan dan indeks organ terdistribusi normal, homogen dan tidak berbeda signifikan dengan kontrol negatif.

c. Uji Toksisitas Daun Nanas

Ekstrak metanol daun nanas dengan dosis tunggal 2000 mg/kg BB tidak menunjukkan kematian dan gejala toksisitas pada tikus jantan (Kargutkar & Brijesh, 2018; Faisal et al., 2014). Ekstrak air daun nanas dosis sebesar 5000 mg/kg BB tetap tidak menunjukkan kematian, gejala toksisitas, dan perubahan berat badan pada tikus selama 14 hari pengamatan. Uji toksisitas sub akut ekstrak air daun nanas tidak menunjukkan kematian, gejala toksisitas, perubahan berat badan, perubahan konsumsi makanan dan air pada hewan yang diberi ekstrak dan kelompok kontrol hingga dosis 1000 mg/kg BB selama 28 hari pengamatan (Dutta & Bhattacharyya, 2013).

Pada uji toksisitas sub akut, analisis biokimia dilakukan dengan mengumpulkan darah tikus untuk mengamati perubahan kadar enzim serum seperti AST, ALT, ALP, urea dan kreatinin. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa kadar enzim tidak mengalami perubahan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Dutta & Bhattacharyya, 2013).

Perbedaan hasil di masing-masing uji disebabkan penggunaan bagian tumbuhan yang berbeda (bagian pulpa, kulit, dan runjung pada uji *in vitro*, bagian buah, kulit, dan daun pada uji *in vivo*) dan pelarut yang digunakan (secara umum pelarut metanol memiliki toksisitas ringan, adapun etanol atau hidroalkohol tidak toksik pada uji *in vivo*).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil telaah beberapa penelitian uji toksisitas akut, nilai LC_{50} tumbuhan nanas pada ekstrak buah, kulit, dan daun secara *in vitro* menunjukkan bahwa tumbuhan nanas memiliki kategori toksisitas praktis tidak toksik hingga toksik sedang. Secara *in vivo*, tumbuhan nanas dikategorikan praktis tidak toksik hingga toksik ringan.

Daftar Pustaka

- Aeni, Q. (2022). Penentuan Derajat Ketoksikan Jus Limbah Kulit Nanas (*Ananas comosus* [L.] Merr) pada Ikan Mas (*Cyprinus carpio*) [Unpublished master's thesis]. Universitas Mataram.
- Ajayi, A. M., Coker, A. I., Oyebanjo, O. T., Adebajo, I. M., & Ademowo, O. G. (2022). *Ananas comosus* (L) Merrill (pineapple) fruit peel extract demonstrates antimalarial, anti-nociceptive and anti-inflammatory activities in experimental models. *Journal of Ethnopharmacology*, 282, 114576. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114576>
- Akram, M., Hamid, A., Ahmed, K., Ghaffa, A., Naveed, T., & Ahmed, S. (2013). Hypocholesterolemic activity of plants: a review. *International Journal of Agronomy and Plant Production*, 4(11), 2906-11. <http://www.ijappjournal.com>
- Asase, A., Akwetey, G. A., & Achel, D. G. (2010). Ethnopharmacological use of herbal remedies for the treatment of malaria in the Dangme West District of Ghana. *Journal of ethnopharmacology*, 129(3), 367-376. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.001>
- Asif, M. (2012). A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney. *Advanced biomedical research*, 1.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2014). *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. <https://jdih.pom.go.id/download/product/701/13/2014>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (2005). *Standarisasi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Salah Satu Tahapan Penting Dalam Pengembangan Obat Indonesia*. Badan Pengawas Obat Dan Makanan RI.
- Badan Pusat Statistik. (2015). https://www.bps.go.id/indicator/55/62/1/prod_uksi-tanaman-buah-buahan.html
- Cormanis, J. M. Y., Portugaliza, H. P., & Quilicot, A. M. M. (2016). In vivo anthelmintic activity of pineapple (*Ananas comosus* Merr.) fruit peeling juice in semi-scavenging Philippine native chicken naturally co-infected with *Ascaridia galli* and *Heterakis gallinarum*. *Livest. Res. Rural Dev*, 28(5), 82. <http://www.lrrd.org/lrrd28/5/corm28082.html>

- Cornelia, M., & Kristyanti, T. (2021). Utilization of Pineapple's (*Ananas comosus* L. Merr) Peel Waste as Raw Material in Cider Making. <https://www.scitepress.org/Papers/2018/100414/100414.pdf>.
- Dalimartha, S. (2000). *Atlas tumbuhan obat Indonesia Jilid II*. Trubus Agriwidya.
- Dalimartha, S. (2007). *Atlas Tumbuhan Indonesia*. Pustaka Bunda.
- Damiyati, S. Y., Pratama, I. S., & Tresnani, G. (2021). In vitro anthelmintic activity of pineapple peel juice (*Ananas comosus* (L.) Merr.) against *Paramphistomum* sp. *Communications in Science and Technology*, 6(1), 49-54. <https://doi.org/10.21924/cst.6.1.2021.394>
- Debnath, P., Dey, P., Chanda, A., & Bhakta, T. (2012). A Survey on Pineapple and its medicinal value. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 1(1), 24-29.
- Debnath, B., Singh, W. S., & Manna, K. (2021). A phytopharmacological review on *Ananas comosus*. *Advances in Traditional Medicine*, 1-8. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13596-021-00563-w>
- Dutta, S., & Bhattacharyya, D. (2013). Enzymatic, antimicrobial and toxicity studies of the aqueous extract of *Ananas comosus* (pineapple) crown leaf. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(2), 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.024>
- Erkekoglu, P., Giray, B. K., & Basaran, N. (2011). 3R principle and alternative toxicity testing methods. *Fabad J Pharm Sci*, 36(1), 101-117. <http://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum36/issue2/101-117.pdf>.
- Faisal, M. M., Hossa, F. M. M., Rahman, S., Bashar, A. B. M. A., Hossan, S., & Rahmatullah, M. (2014). Effect of methanolic extract of *Ananas comosus* Leaves on glucose tolerance and acetic acid induced pain in Swiss albino mice. *World J. Pharm. Res*, 3(8), 24-34. https://www.academia.edu/download/34967142/ANANAS_COMOSUS.pdf.
- Fitriyasti, B., & Salmi, S. (2021). Efek toksisitas ekstrak bromelin buah nanas (*Ananas comosus* L.) dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *EKOTONIA: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi Dan Mikrobiologi*, 6(1), 12-16. <https://doi.org/10.33019/ekotonia.v6i1.2571>
- Hassan, A., Othman, Z., & Siriphanich, J. (2011). Pineapple (*Ananas comosus* L. Merr.). In *Postharvest biology and technology of tropical and subtropical fruits* (pp. 194-218e). Woodhead Publishing.
- Helen, P. M., Teena, D. S., Jacob, J. G., James, J. J., & Anitha, C. (2019). Preliminary Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Leaf, Stem and Fruit *Ananas comosus*. *World J. Pharm. Res*, 8(5), 1407-1416. https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1554362945.pdf.
- Hidayat, R.S., dan Napitupulu, R. (Ed.). (2015). *Kitab Tumbuhan Obat*.
- Iyamah, P. C., & Idu, M. (2015). Ethnomedicinal survey of plants used in the treatment of malaria in Southern Nigeria. *Journal of ethnopharmacology*, 173, 287-302. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.008>
- Jovanović, M., Milutinović, M., Kostić, M., Miladinović, B., Kitić, N., Branković, S., & Kitić, D. (2018). Antioxidant capacity of pineapple (*Ananas comosus* (L.) Merr.) extracts and juice. *Lekovite sirovine*, (38), 27-30. <http://dx.doi.org/10.5937/lekir1838027J>
- Kadir, M. F., Sayeed, M. S. B., & Mia, M. M. K. (2012). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by indigenous and tribal people in Rangamati, Bangladesh. *Journal of ethnopharmacology*, 144(3), 627-637. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.003>
- Kargutkar, S., & Brijesh, S. (2016). Anti-rheumatic activity of *Ananas comosus* fruit peel extract in a complete Freund's adjuvant rat model. *Pharmaceutical biology*, 54(11), 2616-2622. <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1173066>
- Kargutkar, S., & Brijesh, S. (2018). Anti-inflammatory evaluation and characterization of leaf extract of *Ananas comosus*. *Inflammopharmacology*, 26(2), 469-477. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-017-0379-3>
- Lubis, E. R. (2020). *Hujan Rezeki Budi Daya Nanas*. Bhuana Ilmu Populer.
- Mallik, D., Bhattacharjee, C., & Gouda, T. S. (2014). Pharmacological intervention of the fruit of plant *Ananas comosus* acting as hepatoprotective activity in animal models. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 2(3), 1167. https://www.researchgate.net/profile/Chiranjib_Bhattacharjee/publication

- Mallik, D., Deb, L., Gandhare, B., & Bhattacharjee, C. (2019). Evaluation of *Ananas comosus* Fruit for Antiulcer Potentials on Experimental Animals. *J. Harmon. Res. Appl. Sci*, 7, 89.
- Martina, M., Oewen, R. R., Riyanti, E., Syawqie, A., & Supriatno, S. (2011). The effects of ethyl acetate fraction of *Ananas comosus* (L.) Merr. of tongue cancer cell growth inhibition Supri's Clone-1, invitro. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 23(2). <http://jurnal.unpad.ac.id/pjd/article/view/14017>.
- Medicinal benefits of pineapple plant. *Healthscope: The Official Research Book of Faculty of Health Sciences, UiTM*, 3(2), 54-59.
- Megawati, M. (2020). Phytochemical Screening, Secondary Metabolites and Biological Activities of Southeast Sulawesi Plants. *Jurnal Akta Kimia Indonesia (Indonesia Chimica Acta)*. <https://doi.org/10.20956/ica.v13i2.11138>
- Mohamad, N., Ramli, N., Abd-Aziz, S., & Ibrahim, M. F. (2019). Comparison of hydro-distillation, hydro-distillation with enzyme-assisted and supercritical fluid for the extraction of essential oil from pineapple peels. *3 Biotech*, 9(6), 1-9. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13205-019-1767-8>
- OECD (2002) Guidelines for the Testing of Chemicals No. 420. Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure <https://doi.org/10.1787/9789264070943-en>.
- OECD (2002) Guidelines for the Testing of Chemicals No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method. <https://doi.org/10.1787/9789264071001-en>
- OECD (2002) Guidelines for the Testing of Chemicals No. 425 Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>
- OECD (2008) Guidelines for the Testing of Chemicals No. 4 Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>
- Ogose, N., Hirochi, M., Ebata, T., & Katsumata, Y. (2009). Reproduction study in rats treated orally with yacon extracts. *Yakuri to Chiryō*, 37(6), 511-519. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13205-019-1767-8>
- Oktafia, N., Susanti, R., & Purwanti, N. U (2019). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Buah Nanas (*Ananas comosus* L.) Terhadap Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1). <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jmfarmasi/article/view/45667>.
- Olorunniyi, O. F., & Morenikeji, O. A. (2013). The extent of use of herbal medicine in malaria management in Ido/Osi local government area of Ekiti state, Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(42), 3171-3178. <https://doi.org/10.5897/JMPR2013.5101>
- Paixão, J., de Araújo Neto, J. F., Oliveira do Nascimento, B., Mota da Costa, D., Neves Brandão, H., Duarte Souza, F. V., ... & de Lima David, J. P. (2021). Pharmacological Actions of *Ananas comosus* L. Merrill: Revision of the Works Published from 1966 to 2020. *Pharmacognosy Reviews*, 15(29). <https://www.phcogrev.com/sites/default/files/PharmacognRev-15-29-57.pdf>.
- Rahmayanti, V., & Ardiansyah, S. (2019). Kinerja Fungsi Ginjal pada Kelinci (*Lepus nigricollis*) Diabetes yang diberi Ekstrak Bonggol Buah Nanas (*Ananas comosus* L.). *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, 2(2), 63-67. <https://medicra.umsida.ac.id/index.php/medicra/article/view/1606>.
- Rahman, I. A., Mohamed, E., Camalxaman, S. N., Haron, N., & Rambely, A. S. (2020). *Ananas comosus* (L.) Merr.: A mini review of its therapeutic properties. *Healthscope: The Official Research Book of Faculty of Health Sciences*, 3(2). <http://www.healthscopefsk.com/index.php/research/article/view/146>
- Redaksi AgroMedia (2008). *Buku Pintar Tanaman Obat*. PT. AgroMedia Pustaka.
- Saxena, P., & Panjwani, D. (2014). Cardioprotective potential of hydro-alcoholic fruit extract of *Ananas comosus* against isoproterenol induced myocardial infraction in Wistar Albino rats. *Journal of Acute Disease*, 3(3), 228-234. [https://doi.org/10.1016/S2221-6189\(14\)60051-2](https://doi.org/10.1016/S2221-6189(14)60051-2)
- Sunarjono, H. (2008). *Berkebun 21 Jenis Tanaman Buah*. Penebar Swadaya.

Yetein, M. H., Houessou, L. G., Lougbégnon, T. O., Teka, O., & Tente, B. (2013). Ethnobotanical study of medicinal plants used for the treatment of malaria in plateau of Allada, Benin (West Africa). *Journal of ethnopharmacology*, 146(1), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.022>

Zharfan, R. S., Purwono, P. B., & Mustika, A. (2017). Antimicrobial activity of pineapple (*Ananas comosus* L. Merr) extract against multidrug-resistant of *Pseudomonas aeruginosa*: An *in vitro* study. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 6(5), 118-123. <https://e-journal.unair.ac.id/index.php/IJTID/article/view/File/4159/4049>

Tabel 3. Uji Toksisitas secara *in vitro*

Bagian Nanas	Model/ Tipe Sel	Senyawa/ Ekstrak/ Fraksi/ Sediaan	Konsentrasi	Hasil Review	Saran	Kementar	Referensi Pustaka
Kulit	<i>Artemia salina</i> Leach	Hidroalkohol 95% v/v	1000, 750, 500, 250, 100, dan 50 µg/mL.	Uji toksisitas akut secara <i>in vitro</i> menyatakan sedikit toksik dengan nilai LC ₅₀ 770 µg/mL dan memiliki pergerakan berenang yang lambat.	-	-	(Paixao et al., 2019)
Runjung	<i>Artemia salina</i> Leach	Hidroalkohol 95% v/v	1000, 750, 500, 250, 100, dan 50 µg/mL.	Uji toksisitas akut secara <i>in vitro</i> menyatakan praktis tidak toksik dengan nilai LC ₅₀ 994 µg/mL.	-	-	(Paixao et al., 2019)
Pulpa	<i>Artemia salina</i> Leach	Hidroalkohol 95% v/v	1000, 750, 500, 250, 100, dan 50 µg/mL.	Uji toksisitas akut secara <i>in vitro</i> menyatakan toksik sedang dengan nilai LC ₅₀ 622 µg/mL dan memiliki pergerakan berenang yang signifikan lebih lambat.	-	-	(Paixao et al., 2019)
Kulit, runjung, dan pulpa	Sel Darah Merah Domba	Dilarutkan dengan 0,9% larutan garam fisiologi	1000, 750, 500, 250, 100, dan 50 µg/mL.	Uji hemolisis sel darah merah menyatakan bahwa runjung, kulit, dan pulpa nanas memiliki persentase hemolisis berturut turut 7,19% yang dinyatakan toksik sedang, dan 1,66%; dan 0,83% pada konsentrasi 1000 µg/mL yang dinyatakan praktis tidak toksik.	-	-	(Paixao et al., 2019)

Tabel 4. Uji Toksisitas secara *in vivo*

Bagian Nanas	Model	Uji Toksisitas	Rute Administrasi	Ekstrak	Dosis	Hasil Review	Guidline	Kekurangan	Referensi Pustaka
Daun Nanas	Tikus (Sprague Dawley)	Akut	Oral	Air	5, 50, 300, 2000, dan 5000 mg/kg.	a. Tidak ada kematian pada dosis 5000 mg/kg sehingga termasuk dalam kategori praktis tidak toksik. b. Tidak menunjukkan gejala toksisitas seperti perubahan warna kulit, berat badan, dan	OECD guideline 420	a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, sifat fisikomia, dan data identifikasi ekstrak. b. Rincian kualitas makanan dan air tidak dijelaskan.	(Dutta & Bhattacharyy a, 2013)

						aktivitas somatomotorik selama 14 hari pengamatan.		c. Tidak melakukan proses nekropsi dan histopatologi.	
Daun Nanas	Tikus (Sprauge Dawley)	Sub Akut	Oral	Air	250, 500, dan 1000 mg/kg.	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak menunjukkan kematian pada dosis 250 mg/kg, 500 mg/kg, dan 1000 mg/kg sehingga termasuk dalam kategori toksik ringan. b. Tidak menunjukkan gejala toksisitas perubahan berat badan, konsumsi makanan dan konsumsi air pada hewan yang diuji dan kontrol negatif selama 28 hari pengamatan.. c. Kadar biomarker serum seperti AST, ALT, ALP, urea, dan kreatinin pada tikus yang diberi ekstrak tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. 	OECD guideline 407	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, sifat fisikomia, dan data identifikasi ekstrak. b. Rincian kualitas makanan dan air tidak dijelaskan. c. Tidak dicantumkan jumlah hewan yang digunakan kurang. d. Tidak dijelaskan alasan pemilihan dosis awal. d. Tidak melakukan proses nekropsi dan histopatologi. e. Tidak dijelaskan hasil uji hematologi. 	(Dutta & Bhattacharyy a, 2013)
Kulit Nanas	Tikus (Wistar)	Akut	Oral	Metanol	Dosis tunggal 2000 mg/kg pada toksisitas akut.	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak ada kematian pada dosis 2000 mg/kg sehingga termasuk dalam kategori toksik ringan. b. Tidak menunjukkan gejala toksisitas seperti warna mata, tekstur dan warna bulu, pernapasan (palpitasi), gerakan mata, efek menggeliat, muntah, diare, serta gerakan tubuh yang tidak normal. 	OECD guideline 423	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, sifat fisikomia, dan data identifikasi ekstrak. b. Tidak dicantumkan usia dan jumlah hewan. c. Tidak dijelaskan alasan pemilihan hewan jantan. d. Kondisi tempat pemeliharaan hewan terkait kelembapan, suhunya melebihi suhu yang ditetapkan OECD. e. Tidak dijelaskan pemilihan dosis awal. 	(Kargutkar & Brijesh, 2017)

								f. Tidak dilakukan pengukuran dan pengamatan berat badan.	
								g. Tidak melakukan nekropsis dan histopatologi.	
Kulit Nanas	Tikus Betina (Wistar)	Akut	Oral	Etanol 96%	Dosis 2000 dan 5000 mg/kg	<p>a. Tidak ada kematian pada hingga dosis 5000 mg/kg sehingga termasuk dalam kategori praktis tidak toksik.</p> <p>b. Tidak ada gejala toksisitas seperti refleks kornea, refleks pineal, hafner, fleksi, sikap tubuh, menggalantung, retablismen, sistem pernapasan, ptosis, lakrimasi, katalepsi, mortalitas, salivasi, vokalisasi, tremor, kejang, dan <i>writhing</i> setelah 14 hari pengamatan.</p> <p>c. Ekstrak tidak berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan bobot badan tikus.</p> <p>d. Hasil pembedahan di hari ke 15 menunjukkan bahwa ekstrak tidak mempengaruhi pembesaran organ jantung, paru-paru, limpa, hati, dan ginjal.</p>	OECD guideline 425	<p>a. Tidak dicantumkan kondisi tempat pemeliharaan hewan terkait kelembapan, suhu dan siklus cahaya.</p> <p>b. Tidak dicantumkan rincian kualitas makanan dan air.</p> <p>c. Tidak dijelaskan mengapa dilakukan uji batas.</p> <p>d. Tidak melakukan histopatologi.</p>	(Oktafia dkk, 2019)
Kulit Nanas	Tikus (BALB/c)	Akut	Oral	Metanol 80%	Dosis tunggal 5000 mg/kg	<p>a. Dosis 5000 mg/kg BB tidak menunjukkan gejala morbiditas dan mortalitas sehingga termasuk dalam kategori praktis tidak toksik.</p> <p>b. Tidak menunjukkan gejala toksisitas seperti perubahan tingkah laku selama 14 hari pengamatan.</p> <p>c. Tidak menunjukkan perubahan berat badan dan berat organ.</p>	OECD guideline 423	<p>a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, sifat fisikokimia ekstrak.</p> <p>b. Tidak dicantumkan usia hewan uji.</p> <p>c. Tempat pemeliharaan hewan terkait kelembapan tidak dicantumkan dan suhu yang digunakan melebihi suhu yang ditetapkan.</p>	(Ajayi dkk, 2021)

								<ul style="list-style-type: none"> d. Tidak dijelaskan alasan menggunakan dua jenis kelamin hewan uji. e. Tidak menjelaskan alasan pemilihan dosis awal. f. Tidak melakukan histopatologi. 	
Daun Nanas	Tikus (Wistar)	Akut	Oral	Metanol	Dosis tunggal 2000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> a. Hasil uji menunjukkan tidak ada kematian pada dosis 2000 mg/kg sehingga termasuk dalam kategori toksik ringan. b. Tidak menunjukkan gejala toksisitas seperti menggeliat, muntah, diare, gerakan tubuh tidak normal selama 14 hari pengamatan. 	OECD guideline 423	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, dan fisikokimia ekstrak. b. Tidak dicantumkan usia dan jumlah hewan. c. Tempat pemeliharaan hewan terkait kelembapan tidak dicantumkan dan suhu yang digunakan melebihi suhu yang ditetapkan. d. Tidak dijelaskan alasan menggunakan hewan jantan sebagai hewan uji. e. Tidak dijelaskan alasan pemilihan dosis awal. f. Tidak melakukan penimbangan dan pengukuran berat badan. g. Tidak melakukan nekropsis dan histopatologi. 	(Kargutkar & Brijesh, 2018)
Daun Nanas	Tikus (Swis albino)	Akut	Oral	Metanol	100, 200, 300, 600, 800, 1000, 2000 dan 3000 mg/kg	Tidak ada kematian pada dosis 2000 mg/kg selama 14 hari pengamatan sehingga termasuk dalam kategori toksik ringan.	-	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak mencantumkan pedoman guideline. b. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, dan fisikokimia ekstrak. c. Tidak dicantumkan usia, jumlah dan jenis kelamin hewan yang digunakan. d. Tidak dicantumkan rincian kualitas makanan dan air. 	(Faisal dkk, 2014)

								<ul style="list-style-type: none"> e. Tidak dijelaskan alasan pemilihan dosis awal. f. Tidak melakukan penimbangan dan pengukuran berat badan. g. Tidak dijelaskan hasil pengamatan gejala toksisitas. h. Tidak melakukan nekropsis dan histopatologi. 	
Buah Nanas	Tikus (Albino)	Akut	Oral	Hidroalkohol	Dosis tunggal 2000 mg/kg pada toksisitas akut.	Tidak ada kematian pada dosis 2000 mg/kgBB selama 14 hari pengamatan sehingga termasuk dalam kategori toksik ringan.	OECD guideline 420	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, dan fisikokimia ekstrak. b. Tidak menjelaskan alasan menggunakan hewan pada dua jenis kelamin. c. Tidak ada informasi terkait rincian kualitas makanan dan air. d. Tidak dijelaskan alasan pemilihan dosis awal. e. Tidak melakukan penimbangan dan pengukuran berat badan. f. Tidak menjelaskan hasil pengamatan gejala toksisitas. g. Tidak melakukan nekropsis dan histopatologi. 	(Malik dkk, 2014)
Buah nanas	Tikus (Albino Wistar)	Akut	Oral	Hidroalkohol (70% etanol)	Dosis 200, 400 hingga 4000 mg/kg untuk toksisitas akut.	Tidak ada perubahan tingkah laku hingga 2 jam dan tidak ada kematian hingga 24 jam pada dosis maksimum 4000 mg/kg.	-	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak dicantumkan guideline yang digunakan. b. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, fisikokimia, dan data identifikasi ekstrak. c. Tidak dicantumkan alasan menggunakan hewan pada dua jenis kelamin. 	(Saxena dan Panjwani, 2014)

- d. Tidak dicantumkan jumlah dan usia hewan.
- e. Tidak dijelaskan alasan pemilihan dosis awal.
- f. Tidak melakukan penimbangan dan pengukuran berat badan.
- g. Gejala toksisitas yang diamati hanya 4 jam.
- h. Tidak melakukan nekropsis dan histopatologi.

Buah Nanas	Tikus (Albino)	Akut	Oral	Hidroalkohol	Dosis hingga 2000 mg/kg	Tidak ada kematian pada ekstrak etanol dan air buah nanas dosis 2000 mg/kg sehingga termasuk dalam kategori toksik ringan.	OECD guideline 420	<ul style="list-style-type: none"> a. Tidak dicantumkan sifat fisik, kemurnian, dan sifat fisikokimia ekstrak. b. Tidak dicantumkan jumlah dan usia hewan. c. Tidak dicantumkan alasan menggunakan hewan pada dua jenis kelamin. d. Tidak dicantumkan rincian kualitas makanan dan air. e. Tidak melakukan penimbangan dan pengukuran berat badan. f. Gejala toksisitas tidak diamati. Tidak melakukan nekropsis dan histopatologi. 	(Mallik dkk, 2019)
------------	----------------	------	------	--------------	-------------------------	--	--------------------	---	--------------------