

## **Efek Perasan Kering Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) terhadap Waktu Perdarahan dan Pembekuan Darah pada Tikus Putih Jantan**

### **Effect of Pineapple Peel Dried Juice (*Ananas comosus* (L.) Merr) on Bleeding Time and Blood Clotting of Male White Rats**

VERONICA BELLA LUPITA, OPSTARIA SAPTARINI\*, LINA SUSANTI

*Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi  
Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518  
\* Korespondensi opstaria.saptarini79@gmail.com*

(Diterima 13 Desember 2014, disetujui 8 Januari 2015)

---

#### **ABSTRAK**

Nanas memiliki kulit yang mengandung enzim bromelin yang bermanfaat sebagai antiagregasi platelet. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek perasan kering kulit nanas terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan pembekuan darah, serta mengetahui dosis yang paling efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan dan pembekuan darah. Penelitian ini meliputi determinasi tanaman, pengeringan perasan kulit nanas, identifikasi kandungan kimia, dan uji waktu perdarahan dan pembekuan darah. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan. Kelompok dibagi atas kelompok perlakuan dengan variasi dosis perasan kering kulit nanas 28 mg/200 g BB, 56 mg/200 g BB, dan 112 mg/200 g BB, kelompok kontrol positif (asetosal 3,7 mg/200 g BB), dan kelompok kontrol negatif (aquades). Hasil identifikasi kandungan kimia menunjukkan adanya senyawa enzim bromelin, flavonoid, dan saponin. Hasil uji antiagregasi platelet menunjukkan bahwa hasil freeze dry kulit nanas yang diberikan secara oral mampu memperpanjang waktu perdarahan dan pembekuan darah pada tikus putih jantan. Perasan kering kulit nanas dengan dosis 112 mg/200 g BB memberikan efek yang paling efektif terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan pembekuan darah dengan peningkatan waktu perdarahan 150,2 detik dan peningkatan waktu pembekuan 105 detik.

**Kata kunci :** kulit nanas, waktu perdarahan, waktu pembekuan darah.

---

#### **ABSTRACT**

Pineapple has a peel that contains bromelain enzyme which is useful as platelet antiaggregation. This study was aimed to determine the effect of pineapple peel dried juice on bleeding and clotting time extension, and to know the most effective dose in prolonging bleeding time and blood clotting. This study includes the determination of plants, drying of pineapple peel, the identification of the chemical contents, and test of bleeding and clotting time. This study used 5 treatment groups. The group was divided into treatment groups with pineapple peel dried juice variation dose of 28 mg/200 g BW, 56 mg/200 g BW, and 112 mg/200 g BW, positive control group (acetosal 3.7 mg/200 g BW), and negative control group (distilled water). The identification results showed chemical constituents of bromelain enzyme compounds, flavonoids, and saponins. The test results showed that platelets antiaggregation freeze drying product from pineapple peel dried juice which was administered orally could prolong the bleeding time and blood clotting on white male rats. Pineapple peel dried juice with a dose of 112 mg/200 g BW gave the best effect to the extension of bleeding and clotting time with an average increase in bleeding time of 150 seconds and an increase in clotting time of 105 seconds.

**Keywords:** acetosal, pineapple peel, bleeding time, clotting time.

## PENDAHULUAN

Stroke didefinisikan sebagai suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinik baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak (WHO 1989).

Obat-obat antitrombotik seperti antikoagulan merupakan salah satu terapi untuk mencegah terjadinya trombosis yang dapat menyumbat aliran darah menuju otak. Penggunaan obat antiagregasi platelet seperti asetosal juga digunakan untuk mencegah terjadinya agregasi platelet yang dapat membentuk sumbatan dalam pembuluh darah sehingga mengurangi resiko terjadinya stroke (Lullman *et al.* 2000).

Nanas merupakan buah yang banyak digemari masyarakat luas, termasuk Indonesia. Kulit, daun, dan batangnya dapat digunakan sebagai obat. Nanas berkhasiat mengurangi keluarnya asam lambung yang berlebihan, membantu mencernakan makanan di lambung, antiradang, peluruh kencing (diuretik), membersihkan jaringan kulit yang mati, mengganggu pertumbuhan sel kanker, menghambat penggumpalan trombosit (agregasi platelet), mempunyai aktifitas fibrinolitik, mengurangi rasa sakit pada sendi, dan memiliki sifat anti penuaan. Kandungan serat nanas dapat mempermudah buang air besar pada penderita sembelit atau konstipasi (Dalimartha 2000).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak buah nanas mampu

memperlama waktu perdarahan dan koagulasi terhadap mencit putih jantan, sehingga dapat dijadikan sebagai antiagregasi platelet (Rakasiwi 2013).

Buah nanas memiliki bagian kulit yang seringkali dibuang sebagai limbah. Kulit nanas sama seperti buahnya, mengandung enzim bromelin. Kulit nanas juga mengandung vitamin C, saponin, dan flavonoid (Erukainure *et al.* 2011).

Tanaman nanas mengandung enzim bromelin yang memiliki aktivitas sebagai antikoagulan dan antiplatelet. Enzim bromelin merupakan enzim protease sulfhidril yang terdiri dari tripsin, kimotripsin dan beberapa susunan lain untuk mencerna protein menjadi polipeptida dan asam amino (Olivia 2006).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek perasan kering kulit nanas terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan pembekuan darah pada tikus putih jantan, serta mengetahui dosis perasan kering kulit nanas yang paling efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan dan pembekuan darah.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit nanas madu varietas Queen. Kulit nanas diperoleh dari Desa Beluk, Kecamatan Belik, Kabupaten Pemasang, Jawa Tengah, pada bulan Maret 2014 yang diambil secara acak sebanyak 60 buah. Bahan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah

asetosal sebagai kontrol positif, aquades sebagai kontrol negatif.

Bahan kimia untuk identifikasi kandungan senyawa kimia adalah asam nitrat pekat, air, HCl 2N, dan amoniak 10.

#### **Alat**

Alat yang digunakan untuk pengeringan kulit nanas yaitu tabung reaksi, *tube sentrifuge* DKC 1008T, blender, kain mori, *beaker glass*, *freeze dryer*, dan kulkas. Peralatan untuk uji farmakologi yaitu kikir ampul, gunting bedah, kertas saring, sonde, *stopwatch*, dan pipa kapiler.

#### **Determinasi dan Identifikasi Tanaman**

Determinasi tanaman nanas dilakukan di Laboratorium Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO2T) Tawangmangu, Kabupaten Karanganyar, Jawa Tengah.

#### **Pembuatan Perasan Kering Kulit Nanas**

Buah nanas dikupas dan diambil kulitnya. Kulit nanas dicuci bersih, dipotong kecil-kecil, kemudian di blender bertahap. Kulit nanas yang sudah diblender kemudian disaring dengan kain mori untuk diambil sarinya (Winarti 2011). Disimpan selama 24 jam dalam pendingin pada suhu 10° C agar enzim mengendap. Dimasukkan ke dalam sentrifuge kemudian disentrifuse pada kecepatan 5000 rpm selama 30 menit. Endapan yang diperoleh dibekukan dalam *freezer* pada suhu -20° C. Dikeringkan dengan alat pengeringan

beku pada suhu -60° C dan tekanan 2,18 Torr, lalu diperoleh perasan kering kulit nanas (Ishak 2012).

#### **Identifikasi Kimia Perasan Kering Kulit Nanas**

Pemeriksaan organoleptis dilakukan meliputi bentuk, bau, warna, dan rasa.

Identifikasi protein (enzim bromelin) dilakukan dengan menambahkan larutan asam nitrat pekat dengan hati-hati ke dalam larutan enzim. Setelah dicampur terjadi endapan putih yang dapat berubah menjadi kuning apabila dipanaskan. Reaksi yang terjadi ialah nitrasi pada inti benzena yang terdapat pada molekul protein enzim (Sudarmaji 1984).

Identifikasi flavonoid dilakukan dengan menambahkan 5 ml aquades pada 2 mg perasan kering, dipanaskan selama 1 menit, disaring dan diambil filtratnya. Filtrat diteteskan di atas kertas saring lalu diuapi uap amonia. Positif mengandung flavonoid jika terbentuk warna kuning pada kertas saring (Depkes 1987).

Identifikasi saponin dilakukan dengan mengekstraksi 0,5 g perasan kering ke dalam tabung reaksi dengan 10 ml air panas. Lalu didinginkan dan dikocok kuat-kuat selama 10 detik. Saponin positif bila terbentuk buih yang mantap setinggi 1-10 cm pada penambahan asam klorida 2 N buih tidak hilang (Depkes 1977).

#### **Perhitungan Dosis Perasan Kering Kulit Nanas**

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak buah nanas mampu memperlama waktu perdarahan dan

koagulasi pada mencit putih jantan, sehingga dapat dijadikan sebagai antiagregasi platelet dengan dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB. Dosis yang paling efektif dalam penelitian tersebut adalah 400 mg/kg BB. Maka, dipilih dosis tersebut dan divariasikan kembali (Rakasiwi 2013).

Dosis yang tersedia adalah dosis untuk mencit sehingga harus dikonversikan terlebih dahulu menjadi dosis tikus. Faktor konversi dari mencit dengan berat badan 20 g ke tikus dengan berat badan 200 g adalah 7,0 (Laurence & Bacharach 1964). Dosis perasan kering kulit nanas dibuat tiga variasi dosis yaitu 28 mg/200 g BB, 56 mg/200 g BB, dan 112 mg/200 g BB.

#### **Pengujian *In vivo***

Hewan uji yaitu 25 ekor tikus putih jantan ditimbang dan diberi tanda pengenalan. Sebelum percobaan dimulai, tikus diberi pra perlakuan dengan diaklimatisasi selama 1 minggu.

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor: kelompok I diberikan perasan kering kulit nanas dosis 28 mg/200 g BB; kelompok II diberikan perasan kering kulit nanas dosis 56 mg/200 g BB; kelompok III diberikan perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB; kelompok IV diberikan asetosal dosis 3,7 mg/200 g BB (kontrol positif); kelompok V diberikan aquades (kontrol negatif).

Masing-masing hewan uji sebelum diberi perlakuan dilakukan pengukuran waktu perdarahan dan pembekuan darah tikus terlebih dahulu pada waktu ke-0

(T0). Tikus diistirahatkan satu hari dengan dipuaskan makan selama 16 jam namun tetap diberi minum. Perlakuan diberi setiap pagi selama 7 hari secara oral untuk masing-masing kelompok. Pada hari ketujuh dicatat waktu perdarahan dan pembekuannya (Th).

Pengukuran waktu perdarahan dilakukan dengan cara melukai ekor tikus dengan mengguntingnya sepanjang 2 mm dari ujung ekor. *Stopwatch* dijalankan pada saat darah pertama keluar. Darah yang keluar tiap 30 detik diserap dengan kertas saring tanpa menyentuh luka. Diamati hingga darah yang keluar berhenti. Darah berhenti ditandai dengan berhentinya kertas saring dalam menyerap darah, kemudian waktunya dicatat.

Pengukuran waktu pembekuan darah digunakan pipa kapiler yang terlebih dahulu digoreskan dengan kikir ampul agar mudah dipatahkan. Kemudian pipa kapiler ditusukkan pada vena mata dan saat darah mulai keluar segera jalankan *stopwatch*. Pada 30 detik pertama pipa kapiler dipatahkan pada goresan, pematahan berikutnya dilakukan setiap 45 detik. *Stopwatch* dihentikan pada saat pipa kapiler dipatahkan telah terbentuk benang fibrin dan waktunya dicatat.

#### **Analisis Hasil**

Data kuantitatif pada penelitian ini adalah penambahan daya tahan dari waktu lelah sebelum perlakuan dengan waktu lelah setelah perlakuan pada kelompok percobaan. Seluruh data waktu penghentian perdarahan dan

pembekuan yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan One Way Anova. Tahap selanjutnya dilanjutkan dengan uji Student-Newman-Keuls (SNK) untuk melihat perlakuan yang paling baik di antara masing-masing kelompok.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Determinasi dan Identifikasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan untuk mengetahui kebenaran sampel yang digunakan dalam penelitian terkait dengan ciri-ciri morfologi bahan terkait dengan kepustakaan. Kunci determinasinya sebagai berikut :

1a \_\_\_\_\_ 12. Ananas  
1 \_\_\_\_\_ *Ananas comosus* (L.) Merr.

### Identifikasi Kimia Perasan Kering Kulit Nanas

Tujuan identifikasi kandungan kimia adalah untuk mengetahui zat-zat yang terkandung dalam sediaan perasan kering kulit nanas. Perasan kering kulit nanas mengandung enzim bromelin, flavonoid,

dan saponin. Hasil uji kualitatif kandungan kimia perasan kering kulit nanas dapat dilihat pada Tabel 1.

### Hasil Uji Waktu Perdarahan dan Pembekuan Darah

Hasil uji waktu perdarahan dan pembekuan darah dibuat rata-rata untuk melihat adanya hubungan antara waktu pengamatan dengan waktu perdarahan dan pembekuan darah. Data hasil pengamatan waktu perdarahan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa data hasil pengamatan waktu perdarahan sesudah perlakuan lebih lama dari pada waktu perdarahan sebelum perlakuan. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan dengan perasan kering kulit nanas 28 mg/200 g BB, 56 mg/200 g BB, 112 mg/200 g BB, dan perlakuan asetosal 3,7 mg/200 g BB sebagai kontrol positif dapat memperpanjang waktu perdarahan.

Tabel 1. Hasil uji kualitatif kandungan kimia perasan kering kulit nanas

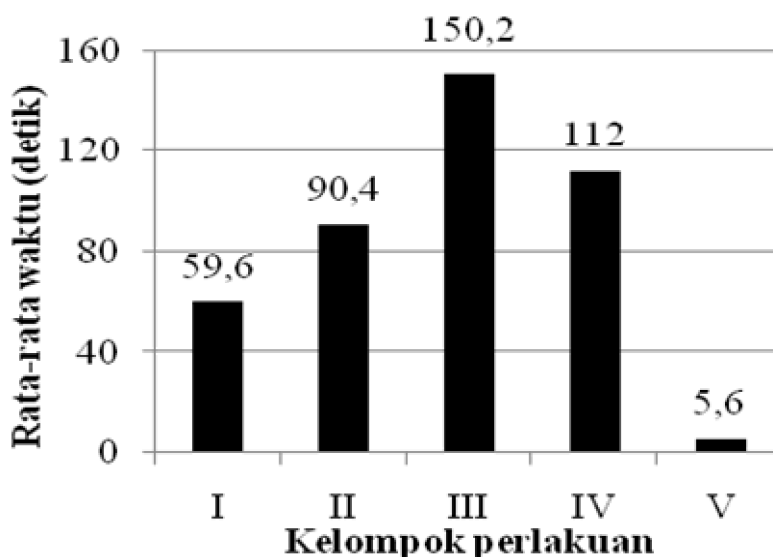
Kandungan kimia	Hasil	Pustaka	Ket
Protein (Enzim Bromelin)	Endapan kuning	Endapan kuning (Sudarmaji 1984)	+
Flavonoid	Warna kuning pada kertas saring	Warna kuning pada kertas saring (Depkes 1987)	+
Saponin	Buih	Buih (Depkes 1977)	+

Tabel 2. Data hasil pengamatan waktu perdarahan

Kelompok	Waktu Perdarahan (detik)		Selisih (detik)
	T0	Th	
Kelompok I	109,6 ± 8,14	169,2 ± 17,20	59,6 ± 21,09 <sup>b</sup>
Kelompok II	123,6 ± 8,02	214,0 ± 42,91	90,4 ± 42,17 <sup>b,c</sup>
Kelompok III	134,8 ± 21,64	285,0 ± 9,51	150,2 ± 19,01 <sup>d</sup>
Kelompok IV	138,8 ± 20,28	250,8 ± 35,56	112,0 ± 33,53 <sup>c</sup>
Kelompok V	136,6 ± 13,36	142,2 ± 14,18	5,6 ± 4,28 <sup>a</sup>

Keterangan :

- Kelompok I = Perasan kering kulit nanas dosis 28 mg/200 g BB
- Kelompok II = Perasan kering kulit nanas dosis 56 mg/200 g BB
- Kelompok III = Perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB
- Kelompok IV = Asetosal dosis 3,7 mg/200 g BB (kontrol positif)
- Kelompok V = Aquades (kontrol negatif)



Gambar 1. Histogram selisih peningkatan waktu perdarahan.

Gambar 1 menunjukkan histogram selisih peningkatan waktu perdarahan sebelum dan sesudah perlakuan. Histogram menunjukkan kelompok I dengan dosis perasan kering kulit nanas 28 mg/200 g BB memiliki waktu rata-rata 59,6 detik. Kelompok II dosis 56 mg/200 g BB memiliki waktu rata-rata 90,4 detik.

Kelompok III dosis 112 mg/200 g BB memiliki waktu rata-rata 150,2 detik. Kelompok IV sebagai kontrol positif

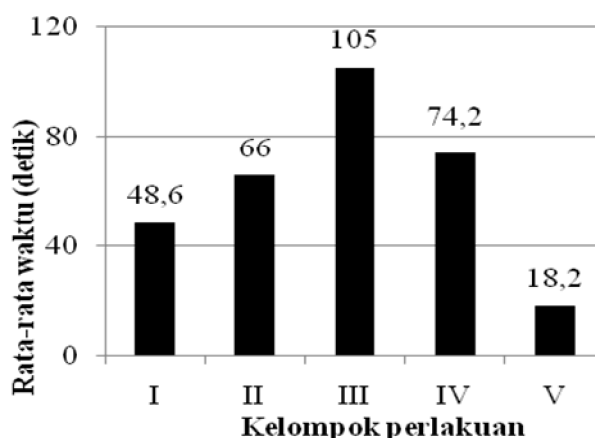
memiliki waktu rata-rata 112 detik. Kelompok V sebagai kontrol negatif memiliki waktu rata-rata 5,6 detik. Maka, dosis yang memiliki efek paling baik sebagai peningkat waktu perdarahan adalah kelompok III, karena memiliki selisih waktu rata-rata perdarahan paling besar, yaitu 150,2 detik.

**Tabel 3. Data hasil pengamatan waktu pembekuan darah.**

Kelompok	Waktu Pembekuan (detik)		Selisih (detik)
	T0	Th	
Kelompok I	53,8 ± 11,71	12,4 ± 14,93	48,6 ± 15,98 <sup>b</sup>
Kelompok II	58,4 ± 9,21	124,4 ± 38,79	66,0 ± 31,28 <sup>b</sup>
Kelompok III	53,0 ± 9,93	158,0 ± 18,32	105,0 ± 14,30 <sup>c</sup>
Kelompok IV	61,2 ± 7,56	135,4 ± 24,38	74,2 ± 26,96 <sup>b</sup>
Kelompok V	54,0 ± 15,86	72,2 ± 20,77	18,2 ± 13,88 <sup>a</sup>

Keterangan :

- Kelompok I = Perasan kering kulit nanas dosis 28 mg/200 g BB
- Kelompok II = Perasan kering kulit nanas dosis 56 mg/200 g BB
- Kelompok III = Perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB
- Kelompok IV = Asetosal dosis 3,7 mg/200 g BB (kontrol positif)
- Kelompok V = Aquades (kontrol negatif)



Gambar 2. Histogram selisih peningkatan waktu pembekuan darah.

Tabel 3 menunjukkan bahwa data hasil pengamatan waktu pembekuan sesudah perlakuan lebih lama dari pada waktu perdarahan sebelum perlakuan. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan dengan perasan kering kulit nanas 28 mg/200 g BB, 56 mg/200 g BB, 112 mg/200 g BB, dan perlakuan asetosal 3,7 mg/200 g BB sebagai kontrol positif dapat memperpanjang waktu perdarahan. Adanya efek ditunjukkan oleh waktu perdarahan dan pembekuan darah yang semakin panjang setelah pemberian perlakuan pada hewan uji.

Gambar 2 menunjukkan histogram selisih peningkatan waktu pembekuan

darah sebelum dan sesudah perlakuan. Kelompok I memiliki waktu rata-rata 48,6 detik. Kelompok II memiliki waktu rata-rata 66 detik. Kelompok III memiliki waktu rata-rata 105 detik. Kelompok IV sebagai kontrol positif memiliki waktu rata-rata 74,2 detik. Kelompok V sebagai kontrol negatif memiliki waktu rata-rata 18,2 detik. Maka, dosis yang memiliki efek paling baik sebagai peningkat waktu pembekuan adalah kelompok III, karena memiliki selisih waktu rata-rata pembekuan darah paling besar, yaitu 105 detik.

Hasil data selisih peningkatan waktu perdarahan dan pembekuan darah dikuatkan dengan uji statistik yang dianalisa dengan statistik SPSS 18. Hasil uji SNK untuk waktu perdarahan menunjukkan kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok I (perasan kering kulit nanas 28 mg/200 g BB) dan III (perasan kering kulit nanas 112 mg/200 g BB), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok II (perasan kering kulit nanas 56 mg/200 g BB). Kelompok III ada beda signifikan dengan semua kelompok perlakuan, dan memiliki peningkatan waktu paling besar yaitu 150,2 detik.

Hasil uji SNK untuk waktu pembekuan menunjukkan kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok III (perasan kering kulit nanas 112 mg/200 g BB), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok I (perasan kering kulit nanas 28 mg/200 g BB) dan kelompok II (perasan kering kulit nanas 56 mg/200 g BB). Kelompok III ada beda signifikan dengan semua kelompok perlakuan, dan memiliki peningkatan waktu paling besar yaitu 105,00 detik.

Kelompok I perasan kering kulit nanas dengan dosis 28 mg/200 g BB, kelompok II perasan kering kulit nanas dengan dosis 56 mg/200 g BB, dan kelompok III perasan kering kulit nanas dengan dosis 112 mg/200 g BB memiliki perbedaan yang signifikan dengan

kontrol negatif, sehingga dapat disimpulkan perasan kering kulit nanas memberikan efek peningkatan waktu perdarahan dan pembekuan darah. Kelompok yang paling efektif dalam meningkatkan waktu perdarahan dan pembekuan darah adalah kelompok III dengan dosis perasan kering kulit nanas 112 mg/200 g BB, dilihat dari selisih peningkatan waktunya paling besar. Hal ini diasumsikan berkaitan dengan kandungan enzim bromelin dan kandungan lainnya, seperti flavonoid dan saponin yang terdapat pada kulit nanas.

Kulit nanas pada kelompok III mempunyai efek yang paling baik karena mengandung enzim bromelin paling tinggi, sehingga perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB aktivitas peningkatannya lebih besar dibanding kelompok dosis yang lain.

Enzim bromelin merupakan enzim proteolitik yang paling penting dalam kulit nanas. Enzim bromelin bekerja dengan cara memecah fibrinogen, fibrin, dan faktor lain yang dapat menyebabkan darah membeku (Olivia 2006). Enzim bromelin juga dapat mencegah penggumpalan darah dengan menghambat faktor X. Jika faktor X dihambat, maka sintesis protombin menjadi trombin juga dicegah, sehingga pembentukan fibrin terhambat dan pembekuan darah menjadi lebih lama. Selain itu, bromelin juga menstimulasi perkembangan plasmin, dimana fungsi plasmin adalah memecah fibrin sehingga menghambat pembekuan darah (Kelly 1996).



Kelompok kontrol positif menggunakan asetosal dengan dosis 3,7 mg/200 g BB. Asetosal secara nonselektif bekerja kuat menghambat enzim COX 1 jika dikonsumsi dengan dosis yang tepat. COX 1 bekerja memproduksi tromboksan-A<sub>2</sub>, dimana tromboksan-A<sub>2</sub> adalah penginduksi kuat terjadinya agregasi platelet. Penghambatan COX 1 menyebabkan sintesis tromboksan menurun, sehingga menyebabkan waktu perdarahan menjadi semakin panjang. Penggunaan asetosal yang tidak tepat akan menyebabkan perubahan efek dimana asetosal bukan lagi hanya menghambat COX 1, tetapi juga akan menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX 2) yang berhubungan dengan respon inflamasi (Anderson 2001).

Kelompok kontrol negatif tidak terjadi peningkatan yang signifikan pada waktu perdarahan dan pembekuan darah, karena aquades tidak mengandung kandungan senyawa aktif yang dapat bekerja dalam meningkatkan waktu perdarahan dan pembekuan darah, sehingga tidak memberikan efek peningkatan yang berarti pada tikus putih jantan.

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa kerja asetosal dosis 3,7 mg/200 g BB sebanding dengan perasan kering kulit nanas dosis 56 mg/200 g BB, namun berbeda signifikan dengan perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB.

## KESIMPULAN

Pertama, perasan kering kulit nanas yang diberikan secara oral dapat memperpanjang waktu perdarahan dan pembekuan darah terhadap tikus putih jantan.

Kedua, perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB mempunyai efek paling efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan dan pembekuan darah dengan rata-rata peningkatan waktu perdarahan 150,2 detik dan peningkatan waktu pembekuan darah 105,0 detik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG. 2001. *Handbook of Clinical Drug Data*. 11th Ed. New York: Mc Graw Hill. 19-20.
- Dalimartha S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid II. Bogor: Trubus Agriwidya. 45-48.
- [Depkes]. 1977. *Materia Medika Indonesia*. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 144.
- [Depkes]. 1987. *Analisis Obat Tradisional*. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 43-53.
- Erukainure O, Ajiboye JA, Adejobi RO, Okafor OY, Sunday A. 2011. Protective effect of pineapple (*Ananas comosus*) peel extract on alcohol-induced oxidative stress in brain tissues of male albino rats. *Asian Pac J of Trop Dis*. 1(1): 5-9.

- Ishak MC. 2012. Pengaruh proses pengeringan dan imobilisasi terhadap aktivitas dan kestabilan enzim bromelain dari buah nenas (*Ananas comosus* (L. Merr) [Skripsi]. Makassar: Fakultas Pertanian Universitas Hasanuddin.
- Kelly GS. 1996. Bromelin: a literature review and discussion of its therapeutic applications. *Alt Med Rev.* 1(4): 243-257.
- Laurence DR, Bacharach AL. 1964. *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics.* New York: Academic Press. 71.
- Lullman H, Ziegler A, Mohr K, Bieger D. 2000. *Color Atlas of Pharmacology,* 2nd Ed. New York: Thieme. Stuttgart, p. 142-150.
- Olivia V. 2006. *Khasiat Buah-buahan.* Jakarta: Bina Usaha. 24-26.
- Rakasiwi M. 2013. Efek antiagregasi platelet ekstrak etanol buah nenas (*Ananas comosus Merr*) pada mencit putih jantan [Skripsi]. Medan: Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara.
- Sudarmaji. 1984. *Prosedur Analisa Bahan Makanan dan Pertanian.* Edisi ke-4. Yogyakarta: Liberty. 41-43.
- Winarti. 2011. Penggunaan ekstrak buah nenas masak dan muda (*Ananas comosus* (L. Merr) terhadap waktu penggumpalan darah. [Skripsi]. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- [WHO]. World Health Organization. 1989. *Recommendations on Stroke Prevention, Diagnosis, and Therapy Stroke.* New York: World Health Organization. 20: 1407-1431.