

POTENSI SENYAWA BROMELIN DALAM BEBERAPA PENGUJIAN TOKSISITAS FARMAKOLOGI

Rama Feriska Putra^{1}, Salman Umar², Yufri Aldi³, Afriwardi⁴*

¹Program Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

²Departemen Farmasetik, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

³Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

⁴Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail: rama.feriska@gmail.com

*corresponding author

ABSTRAK

Bromelin merupakan enzim dengan aktivitas proteolitik khusus yang dapat diperoleh dari batang nanas (*Ananas comosus*), dimana telah menarik perhatian dalam berbagai aplikasi farmakologis dan medis. Studi ini menggambarkan potensi senyawa bromelin dalam beberapa uji toksisitas praklinis. Bromelin telah terbukti memiliki aktivitas antiedematous, antitrombotik, antiinflamasi, dan antikanker. Meskipun khasiatnya telah banyak diteliti, evaluasi toksisitas farmakologinya perlu diperhatikan untuk memahami batas dosis yang aman dan potensi efek samping. Dengan menggunakan desain literatur review, studi ini menyajikan temuan-temuan positif toksisitas rendah bromelin pada beberapa hewan uji, termasuk efek perlindungan terhadap sistem reproduksi pria dan potensi neuroprotektif. Meskipun hasil positif ini menunjukkan potensi terapeutik, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada tingkat klinis dan preklinis untuk memvalidasi temuan ini sebelum mengaplikasikannya secara luas dalam konteks medis.

Kata kunci: Bromelin; Enzim Bromelin; Praklinis ; Toksisitas Farmakologi; Uji Toksisitas

ABSTRACT

Bromelain is an enzyme with specific proteolytic activity that can be obtained from the stem of pineapples (*Ananas comosus*), garnering attention in various pharmacological and medical applications. This study delineates the potential of bromelain compound in several preclinical toxicity tests. Bromelain has demonstrated anti-edematous, antithrombotic, anti-inflammatory, and anticancer activities. Despite extensive research on its efficacy, a thorough evaluation of its pharmacological toxicity is essential to comprehend safe dosage limits and potential side effects. Employing a literature review design, this study presents positive findings on the low toxicity of bromelain on animal tests, including protective effects on the male reproductive system and potential neuroprotective properties. While these positive results indicate therapeutic potential, further research at clinical and preclinical levels is necessary to validate these findings before widespread application in medical contexts.

Keywords: Bromelain; Bromelain Enzym; Pharmacological Toxicity; Preclinical; Toxicity Testing

PENDAHULUAN

Nanas yang merupakan anggota keluarga *Bromeliaceae* dan tumbuh di beberapa negara tropis dan subtropis termasuk Filipina, Thailand, Indonesia, Malaysia, Kenya, India, dan China telah digunakan sebagai tanaman obat dalam beberapa budaya asli, efektivitas ini dikaitkan dengan bromelin yang terkandung didalamnya. Bromelin adalah enzim dengan aktivitas proteolitik khusus yang dapat mudah diperoleh dari batang nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.), bromelin juga terdapat di bagian lain dari tanaman nanas dan ditemukan bersama enzim protease sistein lainnya. Bromelin tradisional diekstraksi dari

jus nanas melalui ultrafiltrasi dan sentrifugasi dengan proses akhir yang mencapai liofilisasi (Pezzani *et al.*, 2023). Bromelin diketahui memiliki manfaat terapeutik yang luas, seperti penghambatan reversibel agregasi trombosit, sinusitis, trauma bedah, tromboflebitis, pielonefritis, angina pektoris, bronkitis, dan peningkatan penyerapan obat, khususnya antibiotik (Pavan *et al.*, 2012).

Kebutuhan yang meningkat terhadap substansi ini mendorong penelitian untuk mengembangkan teknik penyaringan baru dengan tujuan mengurangi biaya dan meningkatkan hasil produksi. Kultivasi nanas tersebar luas di berbagai daerah tropis dan subtropis, seperti Asia Tenggara, Afrika, dan Amerika Tengah-Selatan. Permintaan besar terhadap bromelin disebabkan oleh sifatnya yang luar biasa yang menjadikannya penting dalam banyak proses produksi makanan, kosmetik, farmasi, dan industri tekstil (Pezzani *et al.*, 2023). Bromelin juga menunjukkan potensi aplikasi medis dan farmakologis yang menarik. Bromelin pertama kali diidentifikasi pada tahun 1876 (Bitange Nipa Tochi *et al.*, 2008), tetapi baru sepenuhnya diisolasi, dimurnikan, dan dikarakterisasi baru baru ini. (Devakate *et al.*, 2009; Upadhyay *et al.*, 2010; Vilanova Neta *et al.*, 2012).

Bromelin telah diketahui memiliki efek anti-inflamasi sejak tahun 1962. Sejak penemuan ini, bromelin semakin banyak diteliti dalam berbagai pengaturan yang mengarah pada penemuan berbagai sifat yang bermanfaat untuk kesehatan manusia, seperti pengobatan osteoporosis dan osteoarthritis, diare, perawatan luka kronis, debridemen bedah, proses anti-edema dan anti-inflamasi, nyeri trauma, luka bakar, dan lainnya (Pezzani *et al.*, 2023). Selain itu, bromelin sebagai enzim protease sulfhidril yang memiliki berbagai manfaat, seperti sifat anti-inflamasi, membantu proses pencernaan, dan interferensi terhadap pertumbuhan sel kanker (Umar *et al.*, 2023). Bromelin memiliki sifat terapeutik karena kandungan enzim proteolitiknya (Rathnavelu *et al.*, 2016). Bromelin juga telah digunakan dalam pengobatan pascaoperasi, overdosis obat, dan memiliki manfaat terapeutik dalam mengatasi peradangan, alergi, dan gangguan autoimun (Arefin *et al.*, 2020). (Kalra *et al.*, 2008) telah menunjukkan bahwa penerapan bromelin menghambat ekspresi COX-2 pada papiloma kulit mencit yang diinduksi oleh perlakuan DMBA-TPA. Hal ini menunjukkan bahwa bromelin memiliki potensi untuk menghambat ekspresi COX-2, yang merupakan salah satu enzim yang terlibat dalam peradangan pada kondisi tertentu seperti perlakuan dengan DMBA-TPA pada kulit mencit. Meskipun tanaman nanas mengandung sedikit enzim proteolitik lain, seperti ananain dan comosain (Nadzirah *et al.*, 2013), bromelin tetap menjadi yang utama dan paling banyak dieksplorasi di antara enzim proteolitik ini (Amini *et al.*, 2016). Bromelin memiliki efek antiinflamasi dengan menurunkan ekspresi COX-2 dan PGE-2, serta memodulasi sistem kekebalan tubuh. Selain itu, bromelin juga memiliki potensi antikanker dengan menghambat pertumbuhan sel tumor, menginduksi apoptosis, dan menghambat metastasis. Bromelin juga disebutkan memiliki aktivitas antimikroba, seperti melawan bakteri, jamur, dan parasite (Rathnavelu *et al.*, 2016).

Seiring dengan peningkatan minat terhadap potensi terapeutik bromelin, perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam untuk mengevaluasi aspek toksisitas farmakologinya. Evaluasi toksisitas farmakologi bromelin diperlukan untuk memahami batas dosis yang aman, potensi efek samping, dan profil keamanan umumnya. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melakukan literatur review terkait potensi senyawa bromelin dalam beberapa uji toksisitas farmakologi. Selain itu, analisis literatur yang komprehensif akan membantu menyusun gambaran yang lebih lengkap dan akurat terkait toksisitas farmakologi bromelin.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain literatur review untuk menyusun dan menganalisis informasi terkait senyawa bromelin dalam uji toksisitas praklinis. Pendekatan literatur review dipilih karena memberikan keleluasaan untuk mengumpulkan data dari berbagai sumber yang telah dipublikasikan

sebelumnya. Desain ini memungkinkan kami untuk menyajikan gambaran yang komprehensif mengenai potensi uji toksisitas praklinis farmakologi senyawa bromelin berdasarkan temuan-temuan penelitian yang telah ada.

Strategi Pencarian

Penelitian ini akan mengadopsi pendekatan literatur review dengan melakukan pencarian melalui beberapa database, seperti MDPI, Scindirect, dan Google Scholar. Dalam upaya mencakup berbagai sumber informasi yang dianggap kredibel, pencarian akan mencakup jurnal ilmiah, artikel penelitian, dan literatur terkait. Kata kunci yang akan digunakan dalam pencarian mencakup istilah-istilah seperti "Bromelin," "Toksistas," "Uji toksistas," "Praklinis" dan "Uji praklinis Senyawa bromelin." Kriteria inklusi melibatkan artikel yang secara spesifik membahas senyawa bromelin dan uji toksistas praklinis, sementara artikel yang tidak terkait, tidak memiliki full text, dan tidak relevan dengan tujuan penelitian akan dikecualikan. Pencarian literatur juga akan melibatkan Google dan Google Scholar untuk mendapatkan akses ke informasi yang mungkin tidak terdaftar secara formal dalam basis data ilmiah. Pentingnya mencakup literatur tanpa pembatasan kriteria tahun memberikan kebebasan untuk menyertakan penelitian dari masa lalu hingga saat ini yang diharapkan dapat memberikan pemahaman yang komprehensif tentang perkembangan penelitian terkait toksistas praklinis bromelin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bagian antiinflamasi, bromelin terbukti menurunkan tingkat inflamasi dengan mengurangi ekspresi COX-2 dan PGE-2 yang terlibat dalam peradangan terkait kanker pada studi yang dilakukan oleh (Chakraborty *et al.*, 2021). Bromelin juga merangsang produksi interleukin dan faktor inflamasi lainnya, mempengaruhi respons kekebalan tubuh. Selain itu, bromelin menunjukkan efek antimikroba dengan menghambat pertumbuhan bakteri usus seperti *Vibrio cholera* dan *Escherichia coli*, serta memiliki dampak sinergis dengan antibiotik. Bromelin juga dapat digunakan untuk mengatasi infeksi cacing usus dan infeksi jamur. Studi pada tikus menunjukkan bahwa bromelin dapat mengurangi nyeri dan perubahan struktural pada saraf. Akan tetapi, studi tersebut menyatakan bahwa dosis mematikan (LD₅₀) bromelin pada tikus lebih dari 10 g/kg dan tidak menyebabkan efek karsinogenik atau teratogenik pada tikus dengan dosis 1,5 gr/kg per hari (Chakraborty *et al.*, 2021).

Studi yang dilakukan Umar, *et al.*, (2023) dari bromelin mikrokapsul telah menunjukkan dampak yang signifikan pada respon imun pada mencit. Pengujian melibatkan penurunan jumlah total sel leukosit dan peningkatan pada segmen neutrofil dibandingkan dengan kelompok yang menerima kapsul tanpa bromelin. Hal ini menunjukkan bahwa bromelin mikrokapsul memiliki potensi untuk mengurangi peradangan dan aktivitas sel-sel kekebalan tubuh pada mencit. Selain itu, analisis TNF- α juga menunjukkan bahwa tingkat protein pro-inflamasi ini mengalami penurunan setelah pemberian bromelin mikrokapsul, menunjukkan kemampuan potensialnya untuk mengatur respon inflamasi pada tingkat molekuler.

Penelitian Setyo Wiyono & Yuliati (2020) membahas tentang aktivitas bromelin sebagai anti edematosa, antitrombotik, dan antiinflamasi yang diekstrak dari kulit nanas. Ekstrak kasar bromelin dikembangkan menjadi sediaan gel untuk mengatasi memar dengan melihat profil hematologi pada tikus. Formulasi gel menggunakan dosis 450 mg/kg BB dan parameter uji meliputi sel darah putih (WBC), sel darah merah (RBC), hematocrit (HCT), dan platelets (PLT). Hasil analisis menunjukkan perbedaan bermakna pada nilai WBC antar waktu dan kelompok. Namun, tidak ada perbedaan signifikan pada nilai RBC, HCT, dan PLT. Fokus utama dari penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas gel ekstrak kasar bromelin kulit nanas dalam mengatasi memar pada tikus dengan melihat dampaknya terhadap parameter hematologi seperti sel darah putih (WBC), sel darah merah (RBC), hematocrit (HCT), dan platelets (PLT). Artinya, studi ini mengenai uji toksistas senyawa bromelin pada tikus terbatas pada parameter hematologi

darah. Data yang disajikan menekankan pada efek antiinflamasi dan pengurangan nilai WBC setelah pemberian gel ekstrak bromelin pada tikus yang mengalami luka memar.

Senyawa bromelin menunjukkan potensi sebagai radiosensitizer dalam pengujian toksisitas pada tikus dengan model tumor EST. Radiosensitizer adalah senyawa yang dapat meningkatkan respons sel tumor terhadap radioterapi sehingga meningkatkan efektivitas pengobatan. Hasil penelitian (Mekkawy *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa perlakuan dengan bromelin menyebabkan penurunan signifikan dalam volume tumor, dimana menghambat proliferasi sel (Ki-67) dan mengurangi aktivitas enzim perbaikan DNA (PARP-1) serta menghambat ekspresi NF- κ B. Dalam konteks uji toksisitas farmakologi, data pada studi (Mekkawy *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa bromelin memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker MCF-7 dan tumor EST pada mencit betina. Aktivitas sitotoksik bromelin terlihat signifikan yang dapat diindikasikan dari penurunan absorbansi, dimana menunjukkan adanya sel yang kurang hidup. Selain itu, pengukuran tingkat malondialdehyde (MDA) dan reactive oxygen species (ROS) menunjukkan peningkatan yang menunjukkan potensi bromelin dalam meningkatkan stres oksidatif dalam jaringan tumor. Artinya, senyawa bromelin menunjukkan potensi sebagai agen radiosensitizer dan sitotoksik dalam konteks uji toksisitas pada mencit jantan dengan model tumor EST. Namun, untuk evaluasi toksisitas lebih lanjut dan aplikasi klinis potensial, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan parameter toksikologi yang lebih lengkap.

Pemberian 1,5 gr/kg bromelin per hari pada tikus tidak menimbulkan efek karsinogenesis atau mutagenesis dan tidak berdampak negatif pada konsumsi makanan, perkembangan pertumbuhan, limpa, ginjal, atau spesifikasi hematologis (Varilla *et al.*, 2021) ; (Pavan *et al.*, 2012). Berdasarkan temuan dalam uji toksisitas tersebut, senyawa bromelin menunjukkan tingkat toksisitas yang sangat rendah dengan melihat nilai LD₅₀ lebih besar dari 10 g/kg pada tikus, mencit, dan kelinci, menandakan bahwa dosis yang diperlukan untuk menyebabkan kematian pada setengah hewan yang diuji jauh melampaui dosis yang umumnya digunakan (Mamo, 2019). Adapun pemberian dosis 1,5 gr/kg per hari pada tikus tidak menimbulkan dampak karsinogenik, teratogenik, atau perubahan pada parameter-parameter seperti pertumbuhan, histologi jantung, dan lainnya. Oleh karena itu, dari studi Mamo (2019) dapat disimpulkan bahwa senyawa bromelin memiliki potensi untuk digunakan dalam konteks farmakologis dengan tingkat toksisitas yang rendah.

Penelitian oleh Taussig & Batkinb (1988) menyimpulkan bahwa bromelin pada mencit, tikus, dan kelinci memiliki toksisitas rendah. Studi pra-klinis juga menunjukkan tidak adanya toksisitas selama enam bulan dengan intensitas pemberian bromelin yang meningkat hingga 750 mg/kg per hari. Dosis 1500 mg/kg per hari pada tikus juga tidak menyebabkan karsinoma (Arefin *et al.*, 2020). Eckert, *et al.*, (1999) dalam penelitiannya memberikan bromelin (3000 unit FIP/hari) pada tubuh manusia selama 10 hari dan tidak menemukan perubahan yang signifikan pada faktor-faktor pembekuan darah.

Hasil uji toksisitas senyawa BPA (Bisphenol A) dan BROM (bromelin) pada tikus, khususnya terhadap organ reproduksi tikus jantan oleh Khazaee, *et al.*, (2021) menunjukkan penurunan signifikan berat badan total hewan pada kelompok BPA dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, berat badan hewan mengalami peningkatan yang signifikan pada kelompok BPA + BROM dibandingkan dengan kelompok BPA. Berat testis juga mengalami penurunan yang signifikan pada kelompok BPA dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi mengalami peningkatan yang signifikan pada kelompok BPA + BROM dibandingkan dengan kelompok BPA. Selanjutnya, parameter morfometri testis, seperti panjang, lebar, dan ketebalan, menunjukkan penurunan signifikan pada kelompok BPA dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, nilai-nilai ini mengalami peningkatan yang signifikan pada kelompok BPA + BROM dibandingkan dengan kelompok BPA. Selain itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa bromelin memiliki potensi efek positif dalam melawan dampak negatif BPA terhadap sistem reproduksi mencit jantan.

Dari hasil studi Hale (2004) menunjukkan bahwa bromelin yang diberikan secara oral tetap memiliki aktivitas proteolitik yang signifikan dalam saluran pencernaan tikus, terutama di usus besar. Konsentrasi bromelin dalam usus besar bergantung pada dosis dan formulasi tertentu. Meskipun antibodi anti-bromelin terdeteksi dalam darah dan tinja setelah terapi oral jangka panjang, antibodi tersebut tidak mencegah aktivitas proteolitik bromelin dalam saluran pencernaan. Studi Hale (2004) mendukung hipotesis bahwa bromelin oral dapat memodifikasi peradangan dalam saluran pencernaan melalui aktivitas proteolitik lokal di lingkungan mikro kolon dan juga bromelin tidak memberikan efek toksik terhadap saluran pencernaan tikus.

Penelitian oleh Lotz-Winter (1989) menunjukkan potensi bromelin dalam menghambat pertumbuhan metastasis kanker paru-paru pada tikus yang memberikan harapan dalam konteks pengobatan kanker. Hal ini relevan dengan studi yang dilakukan oleh Chang *et al.* (2019) yang menunjukkan bahwa bromelin memiliki efek antikanker pada kanker kolorektal (CRC). Penelitian tersebut dilakukan dengan menggunakan tikus jenis nude yang diinjeksikan sel kanker HCT116 dan HT-29. Setelah mencapai ukuran tumor tertentu, tikus dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang diberi bromelin dan kelompok kontrol yang diberi buffer fosfat. Senyawa bromelin kemudian diberikan kepada kelompok perlakuan melalui injeksi intraperitoneal. Pengukuran dilakukan terhadap dimensi tumor dan berat badan tikus secara berkala. Bromelin terbukti mampu menghambat pertumbuhan sel kanker CRC pada berbagai lini sel dan penghambatan pertumbuhan tumor pada model ikan zebra dan tikus xenograft. Dengan sifat antikankernya ini dapat disimpulkan bahwasannya bromelin tidak memicu pertumbuhan sel kanker didalam tubuh.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Juhasz, *et al.*, (2008) Menyelidiki kemampuan bromelin untuk mengobati cedera miokard dalam model I/R global. Tikus *Sprague Dawley* jantan dewasa dibagi menjadi dua kelompok: kontrol buffer fosfat dan bromelin 10 mg/kg dalam buffer fosfat yang diberikan melalui injeksi intraperitoneal (dua kali/hari) selama 15 hari berturut-turut. Pada uji yang dilakukan bromelin menunjukkan efek kardioprotektif yang signifikan dengan menghambat derajat apoptosis dan pengurangan ukuran infark, yang menyebabkan peningkatan fungsi jantung, yang mungkin disebabkan oleh fosforilasi Akt dan FOXO3A. Oleh karena itu, terapi tambahan dilakukan secara alami produk seperti bromelin dapat menargetkan jalur molekuler spesifik yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel, yang mungkin terbukti efisien dalam pengobatan penyakit jantung manusia dan patologi iskemik.

Selanjutnya, penelitian Bist, *et al.*, (2021) menggunakan model tikus sebagai subjek uji, dan tujuannya adalah untuk mengidentifikasi efek senyawa bromelin terhadap organ-organ tertentu dalam tubuh tikus. Fokus penelitian tertuju pada respons oksidatif dan efek neuroprotektif senyawa bacoside A dan bromelin terhadap tikus yang terpapar dichlorvos. Hasil penelitian Bist, *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa bromelin, baik dalam pemberian tunggal maupun dalam kombinasi dengan bacoside A, memberikan kontribusi pada penurunan tingkat TBARS (indikator stres oksidatif) pada tikus yang terpapar dichlorvos. Begitu juga, bromelin menunjukkan penurunan aktivitas PCC (kadar karbonil protein) dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hasil menunjukkan bahwa bromelin berpotensi berkontribusi pada efek neuroprotektif terhadap toksisitas yang diinduksi oleh dichlorvos pada otak tikus dengan mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan hasil DNA serta intensitas produk amplifikasi gen asetilkolinesterase (AChE).

Selain itu, penelitian Jebur, *et al.*, (2020) mencoba mengevaluasi efektivitas bromelin melalui sejumlah parameter, termasuk tingkat peroksidasi lipid, aktivitas enzim, kandungan hormon, dan karakteristik sperma pada tikus yang terpapar aluminium. Hasilnya menunjukkan bahwa bromelin memiliki peran pelindung yang kuat terhadap disfungsi testis yang diinduksi oleh aluminium. Pemberian bromelin pada tikus yang terpapar aluminium mampu mengurangi tingkat peroksidasi lipid dan aktivitas laktat dehidrogenase, serta meningkatkan sejumlah parameter antioksidan, hormon, dan kualitas sperma. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa bromelin memiliki potensi dalam mengurangi efek toksisitas aluminium pada tikus. Studi tersebut memberikan gambaran bahwa bromelin memiliki sifat farmakologis yang dapat melawan efek toksisitas logam seperti aluminium pada organ tubuh tertentu, khususnya testis pada tikus.

Hasil ini menunjukkan bahwa bromelin memiliki potensi untuk digunakan dalam pengembangan terapi atau intervensi farmakologis terhadap toksisitas logam tertentu pada manusia.

Tabel 1. Potensi Senyawa Bromelin Dalam Beberapa Pengujian Toksisitas Farmakologi

Sampel	Metoda	Hasil	Referensi
Bromelin, Mikrokapsul Bromelin, H5N1 (Penginduksi)	3 kelompok mencit diinduksi vaksin H5N1 0,05 ml, Kontrol negatif (Na. cmc 0,7 ml); Bromelin (200 mg/KgBB); Mikrokapsul Bromelin (200 mg/KgBB) secara Intra Peritoneal	Mengurangi peradangan, analisis menunjukkan penurunan aktivitas TNF- α disimpulkan memiliki kemampuan mengatur respon inflamasi pada tingkat molekuler	(Umar <i>et al.</i> , 2023)
Gel Bromelin	4 Kelompok: kontrol tanpa perlakuan; kontrol positif (heparin gel); kontrol negatif (memar tanpa perlakuan); perlakuan (memar dengan gel 450 mg/KgBB)	Memperlihatkan efek antiinflamasi dan pengurangan nilai WBC setelah pemberian gel ekstrak bromelin pada tikus yang mengalami luka memar dari parameter hematologi	(Setyo Wiyono & Yuliati, 2020)
Bromelin,	4 kelompok mencit betina: kelompok 1: ip dengan phosphate buffered saline; Kelompok 2: dipaparkan fraksinasi γ -radiasi (1 Gy \times 5) selama 5 hari dan disuntikkan ip dengan PBS; Kelompok 3: Bromelin segar yang dilarutkan dalam PBS (6 mg/kg), ip. Kelompok 4: kombinasi, injeksi Bromelin disinari (1 Gy) sebanyak 5 kali, diberikan bromelin 1 jam sebelum proses penyinaran masing-masing selama 10 hari	Berpotensi sebagai agen radiosensitizer dan sitotoksik terhadap sel kanker MCF-7 dan tumor EST dalam konteks uji toksisitas pada mencit jantan dengan model tumor EST	(Mekawaty <i>et al.</i> , 2021)
Bromelin	1500 mg/kg per hari pada tikus	Tidak menimbulkan efek karsinogenesis atau mutagenesis dan tidak berdampak negatif pada konsumsi makanan, perkembangan pertumbuhan, limpa, ginjal, atau spesifikasi hematologis	(Varilla <i>et al.</i> , 2021); (Pavan <i>et al.</i> , 2012)
Bromelin	LD ₅₀ bromelin pada tikus, mencit, dan kelinci	LD ₅₀ bromelin pada tikus, mencit, dan kelinci ternyata sangat tinggi, lebih besar dari 10 g/kg, menandakan bahwa dosis yang diperlukan untuk menyebabkan kematian pada setengah hewan yang diuji jauh melampaui dosis yang umumnya digunakan	(Mamo, 2019)
Bromelin, Bisphenol A (Penginduksi)	4 kelompok kontrol (perlakuan harian dengan minyak zaitun), Bisphenol A (600 mg/kg), Bromelin (70 mg/kg), dan Bisphenol A + Bromelin selama 35 hari	Melawan dampak negatif BPA terhadap sistem reproduksi mencit jantan. Bromelin dapat membantu mengurangi peradangan, meningkatkan viabilitas sel, dan mempromosikan proliferasi sel-sel yang terlibat dalam fungsi testis dan produksi sperma	(Khazaeel <i>et al.</i> , 2021)
Bromelin	Kelompok mencit diberi 2–20 mg bromelain oral yang diformulasikan dalam air. tiap	Mendukung hipotesis bahwa bromelin oral dapat memodifikasi peradangan dalam saluran pencernaan melalui	(Hale, 2004)

	hari selama 18 minggu; kelompok mencit yang diberi 220 mg bromelain secara oral dalam air, 1:2 Maalox, atau 100 mg/ml NaHCO ₃ selama 5 minggu	aktivitas proteolitik lokal di lingkungan mikro kolon	
Bromelin, Sel HCT116 dan HT-29 (Penginduksi)	Kelompok Tikus diberikan bromelin 20 mg/KgBB dua kali seminggu; kelompok kontrol diberi PBS dengan volume yang sama. Pada tikus yang telah diinduksi sel tumor.	Bromelin memiliki efek antikanker pada kanker kolorektal (CRC)	(Chang <i>et al.</i> , 2019)
Bromelin	Bromelin dengan dosis 10mg/kg dilarutkan dalam buffer fosfat yang disiapkan segar setiap hari. Tiap tikus di berikan (0,5 ml) 2 kali sehari secara i.p, selang waktu 6-8 jam, selama 15 hari	Pada uji yang dilakukan bromelin menunjukkan efek kardioprotektif yang signifikan dengan menghambat derajat apoptosis dan pengurangan ukuran infark, yang menyebabkan peningkatan fungsi jantung, yang mungkin disebabkan oleh fosforilasi Akt dan FOXO3A	(Juhasz <i>et al.</i> , 2008)
Bromelin, dichlorvos, Bacoside A	Mencit <i>Swiss</i> jantan sehat berumur 6-8 minggu dibagi menjadi 3 kelompok: kelompok dosis subakut dichlorvos (40 mg/kg bb); Kelompok bacoside A (5 mg/kg bb); kelompok bromelain (70 mg/kg bb).	bromelin berpotensi berkontribusi pada efek neuroprotektif terhadap toksisitas yang diinduksi oleh dichlorvos pada otak tikus dengan mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan hasil DNA serta intensitas produk amplifikasi gen asetilkolinesterase (AChE)	(Bist <i>et al.</i> , 2021)
Bromelin, AlCl₃ (penginduksi)	4 kelompok: kontrol, bromelain (250 mg/kg); AlCl ₃ (34 mg/Kg, 1/25 LD ₅₀), dan bromelain satu jam sebelum intoksikasi AlCl ₃ selama 30 hari	Melawan efek toksisitas logam seperti aluminium khususnya pada testis tikus	(Jebur <i>et al.</i> , 2020)

KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bromelin menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah diukur dari dosis letal (LD₅₀) yang jauh melampaui dosis umumnya digunakan, dengan tidak adanya efek karsinogenik, teratogenik, dan dampak negatif pada pertumbuhan, organ tubuh, dan parameter hematologis menegaskan keamanan potensialnya. Meskipun temuan-temuan ini memberikan indikasi positif terkait dengan keamanan dan potensi terapeutik bromelin pada tikus, penting untuk diingat bahwa hasil penelitian pada hewan tidak selalu dapat secara langsung diterapkan pada manusia. Oleh karena itu, uji toksisitas dan keamanan yang lebih lanjut pada tingkat klinis dan preklinis diperlukan untuk memvalidasi temuan-temuan ini dan memahami lebih lanjut implikasi penggunaan bromelin dalam konteks medis pada manusia.

REFERENSI

Amini, A., Masoumi-Moghaddam, S., Ehteda, A., Liauw, W., & Morris, D. L. (2016). Potentiation of chemotherapeutics by bromelain and N-acetylcysteine: sequential and combination therapy of gastrointestinal cancer cells. *Am J Cancer Res*, 6(2), 350–369. www.ajcr.us.

- Arefin, P., Habib, S., Arefin, A., & Arefin, S. (2020). A review of clinical uses of bromelain and concerned purification methods to obtain its pharmacological effects efficiently. *International Journal of Pharmaceutical Research*, *12*, 469–478. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP1.066>
- Bist, R., Chaudhary, B., & Bhatt, D. K. (2021). Defensive proclivity of bacoside A and bromelain against oxidative stress and AChE gene expression induced by dichlorvos in the brain of *Mus musculus*. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83289-8>
- Bitange Nipa Tochi, Zhang Wang, Shi - Ying Xu, & Wenbin Zhang. (2008). Therapeutic application of pineapple protease (bromelain). *Pakistan Journal Nutrition*, *7*.
- Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Tareq, A. M., Nainu, F., Cicia, D., Dhama, K., Emran, T. Bin, Simal-Gandara, J., & Capasso, R. (2021). Bromelain a potential bioactive compound: A comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/life11040317>
- Chang, T. C., Wei, P. L., Makondi, P. T., Chen, W. T., Huang, C. Y., & Chang, Y. J. (2019). Bromelain inhibits the ability of colorectal cancer cells to proliferate via activation of ROS production and autophagy. *PLoS ONE*, *14*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210274>
- Devakate, R. V., Patil, V. V., Waje, S. S., & Thorat, B. N. (2009). Purification and drying of bromelain. *Separation and Purification Technology*, *64*(3), 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2008.09.012>
- Eckert, K., Grabowska, E., Stange, R., Schneider, U., Eschmann, K., Maurer, H. R., & Maurer, H. R. (1999). Effects of oral bromelain administration on the impaired immunocytotoxicity of mononuclear cells from mammary tumor patients. In *ONCOLOGY REPORTS* (Vol. 6).
- Hale, L. P. (2004). Proteolytic activity and immunogenicity of oral bromelain within the gastrointestinal tract of mice. *International Immunopharmacology*, *4*(2), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2003.12.010>
- Jebur, A. B., El-Demerdash, F. M., & Kang, W. (2020). Bromelain from *Ananas comosus* stem attenuates oxidative toxicity and testicular dysfunction caused by aluminum in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *62*. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126631>
- Juhasz, B., Thirunavukkarasu, M., Pant, R., Zhan, L., Penumathsa, S. V., Secor, E. R., Srivastava, S., Raychaudhuri, U., Menon, V. P., Otani, H., Thrall, R. S., & Maulik, N. (2008). Bromelain induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Akt/FOXO pathway in rat myocardium. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *294*(3). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01005.2007>
- Kalra, N., Bhui, K., Roy, P., Srivastava, S., George, J., Prasad, S., & Shukla, Y. (2008). Regulation of p53, nuclear factor κ B and cyclooxygenase-2 expression by bromelain through targeting mitogen-activated protein kinase pathway in mouse skin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *226*(1), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.08.012>
- Khazaeel, K., Atashfaraz, A., Davoudi, Z., Jamshidian, J., Erfani Majd, N., & Mohammadi, G. (2021). Reduction of Bisphenol A-induced Male Reproductive Toxicity by Bromelain in Mice. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*, *25*(3). <https://doi.org/10.5812/jkums.116172>
- Lotz-Winter, H. (1989). On the Pharmacology of Bromelain: An Update with Special Regard to Animal Studies on Dose-Dependent Effects. In *250PlantaMed*.
- Mamo, J. (2019). Antibacterial and Anticancer Property of Bromelain: A Plant Protease Enzyme from Pineapples (*Ananas comosus*). *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences*, *19*(2). <https://doi.org/10.19080/ctbeb.2019.19.556009>
- Mekkawy, M. H., Fahmy, H. A., Nada, A. S., & Ali, O. S. (2021). Radiosensitizing Effect of Bromelain Using Tumor Mice Model via Ki-67 and PARP-1 Inhibition. *Integrative Cancer Therapies*, *20*. <https://doi.org/10.1177/15347354211060369>
- Nadzirah, Zainal, K. Z., Noriham, S., & Normah, A. (2013). Efficacy of selected purification techniques for bromelain. *International Food Research Journal*, *20*(1), 43–46.

- Pavan, R., Jain, S., Shraddha, & Kumar, A. (2012). Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnology Research International*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2012/976203>
- Pezzani, R., Jiménez-García, M., Capó, X., Sönmez Güreç, E., Sharopov, F., Rachel, T. Y. L., Ntieche Woutouoba, D., Rescigno, A., Peddio, S., Zucca, P., Tsouh Fokou, P. V., Martorell, M., Gulsunoglu-Konuskan, Z., Ydyrys, A., Bekzat, T., Gulmira, T., Hano, C., Sharifi-Rad, J., & Calina, D. (2023). Anticancer properties of bromelain: State-of-the-art and recent trends. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1068778>
- Rathnavelu, V., Alitheen, N. B., Sohila, S., Kanagesan, S., & Ramesh, R. (2016). Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications (Review). *Biomedical Reports*, 5(3), 283–288. <https://doi.org/10.3892/br.2016.720>
- Setyo Wiyono, A., & Yuliati, N. (2020). Gambaran Hematologi Tikus setelah Pemberian Terapi Gel Ekstrak Kasar Bromelin Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 17(02), 478–492.
- Taussig, S. J., & Batkin, S. (1988). Bromelain, The Enzyme Complex Of Pineapple (*Ananas Comosus*) and Its Clinical Application. An Update. *Journal of Ethnopharmacology*, 22, 19–191.
- Umar, S., Sarah Fadhila, H. S., Aldi, Y., & Badriyya, E. (2023). The Effect of Bromelain Microcapsul Formulation on Leukocyte and Tnf-A Level in Male White Mice Induced By H5N1 Vaccine. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(Special Issue 1), 15–20. <https://doi.org/10.22159/ijap.2023.v15s1.03>
- Upadhyay, A., Lama, J. P., & Tawata, S. (2010). Utilization of Pineapple Waste: A Review. *J. Food Sci. Technol. Nepal*, 6.
- Varilla, C., Marcone, M., Paiva, L., & Baptista, J. (2021). Bromelain, a group of pineapple proteolytic complex enzymes (*Ananas comosus*) and their possible therapeutic and clinical effects. a summary. *Foods*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/foods10102249>
- Vilanova Neta, J. L., Da Silva Lédo, A., Lima, A. A. B., Santana, J. C. C., Leite, N. S., Ruzene, D. S., Silva, D. P., & De Souza, R. R. (2012). Bromelain enzyme from pineapple: In vitro activity study under different micropropagation conditions. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 168(2), 234–246. <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9753-1>.