

Uji Sitotoksik Fraksi Dari Ekstrak Etanol Buah Kundur *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn Dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)

Anzharni Fajrina^{1*}, Aried Eriadi¹, Wanda Caesaria Reja¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Padang, Indonesia

*E-mail: anzharnifajrina@stifarm-padang.ac.id

Abstrak

Telah dilakukan penelitian uji sitotoksik fraksi dari ekstrak etanol buah kundur *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik fraksi dari ekstrak etanol buah kundur dengan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Buah kundur di ekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96% kemudian dilanjutkan dengan fraksinasi berdasarkan tingkat kepolaran dengan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol bahwa buah kundur mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenol dan tanin. Fraksi *n*-heksan mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, dan fenol. Fraksi etil asetat mengandung senyawa alkaloid, dan flavonoid. Sedangkan fraksi air mengandung senyawa fenol dan tanin. Hasil pengujian sitotoksik fraksi dari ekstrak buah kundur diperoleh nilai LC₅₀ pada fraksi *n*-heksan adalah 3,66 ppm, fraksi etil asetat 53,65 ppm, dan fraksi air 15,08 ppm.

Kata kunci: *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn; BSLT; Fraksi; Sitotoksik

Abstract

Cytotoxic assay studies of fractions of the ethanol extract of *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn fraction using the *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) method have been carried out. This study aims to determine the cytotoxic activity of fractions of ethanol extract of kundur fruit using the *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) method. Kundur fruit was extracted by maceration using 96% ethanol and then fractionation based on the level of polarity with *n*-hexane, ethyl acetate and water. The results of phytochemical screening of ethanol extract that kundur fruit contains alkaloid, flavonoids, phenols and tannins. The *n*-hexane fraction contains alkaloids, flavonoids and phenols. Ethyl acetate fraction is contains alkaloid and flavonoids. While the water fraction contains phenol and tannin. The results of cytotoxic testing of fraction of kundur fruit extract obtained LC50 values in the *n*-hexane fraction was 3.66 ppm, ethyl acetate fraction of 53.65 ppm, and water fraction of 15.08 ppm.

Keywords: *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn; BSLT; Fractions; Cytotoxic;

PENDAHULUAN

Buah *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn (buah kundur) telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit antara lain, mendinginkan tubuh, diet, menurunkan kadar gula darah, meringankan alergi (Lingga, 2010). Kundur merupakan tanaman yang dominan di Asia Tenggara. Tanaman kundur telah mulai ditanam di Malaysia, Indonesia, India dan China (Pusat Pengembangan Keusahawanan dan Pemajuan Profesional, 2013).

Menurut penelitian Sheemole *et al.*, (2016) menyatakan buah kundur

mengandung senyawa metabolit primer dan metabolit sekunder. Senyawa metabolit primer buah kundur seperti karbohidrat, asam amino, asam lemak dan asam organik, sedangkan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, fenol, flavonoid, kumarin dan sterol. Hasil uji BSLT ekstrak *n*-heksan, ekstrak etil asetat, ekstrak etanol dan sari buah kundur menunjukkan nilai LC₅₀ yaitu, 43,78 µg/ml, 62,37 µg/ml, 33,72 µg/ml dan 126,47 µg/ml (Ulfa, 2017).

Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Zuhud, 2011). Salah satu metode untuk mengguji

aktivitas sitotoksik yaitu dengan menggunakan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*). BSLT merupakan suatu metode skrining bahan uji yang menggunakan larva udang *Artemia salina*. Larva udang ini digunakan sebagai hewan uji dikarenakan *Artemia salina* merupakan hewan memiliki sensitivitas yang tinggi, dimana larva udang memiliki membran kulit yang tipis, sehingga kematian suatu larva akibat efek sitotoksik dari senyawa bioaktif dapat analogikan dengan kematian sebuah sel dalam organisme (Fenton, 2011).

Senyawa-senyawa yang menunjukkan ketoksikan yang tinggi dapat dikaitkan dengan potensinya sebagai antikanker atau kematian sel kanker. Skrining terhadap beberapa tanaman yang berpotensi sebagai antikanker telah banyak dilakukan dengan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) pada larva *Artemia salina* L. karena metode bioassay yang mudah, cepat, murah dan dapat dipercaya (Meyer *et al.*, 1982).

Penelitian mengenai uji sitotoksik fraksi dari ekstrak etanol buah kundur belum ditemukan. Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian tentang uji aktivitas sitotoksik fraksi dari ekstrak etanol buah kundur *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn dengan metode *Brine Shrimp Letality Test* (BSLT).

METODE

Alat dan Bahan

Alat-alat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah pinset, pipet mikro (Hamiton), tabung reaksi (Pyrex), rak tabung reaksi, pipet volumetri, kapas, tisu, kain kasa, erlenmeyer (Pyrex), beaker glass (Pyrex), gelas ukur (Pyrex), rotary evaporator (Ika), corong pisah (Pyrex), spatel, vial, wadah pembiakan larva, aerator (pembentuk gelembung udara) dan kamera. Sedangkan bahan yang digunakan adalah buah *Benincasa hispida* (Thumb.) Cogn, air suling (Brataco), etanol 96% (Brataco), etil asetat (Brataco), *n*-heksan

(Brataco), DMSO (Merck), asam sulfat pekat (Merck), asam asetat anhidrat (Merck), FeCl₃ (Merck), larva *Artemia salina* L.

Prosedur Kerja

Pengambilan Sampel

Buah kundur (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) diambil di daerah Seberang Padang, Kecamatan Padang Selatan, Kota Padang, Provinsi Sumatra Barat. Buah yang diambil buah yang matang dan masih segar sebanyak 3 kg.

Pembuatan Ekstrak

Buah dicuci, dikupas kulitnya dan dirajang agar bijinya mudah dipisahkan, kemudian daging buah dihaluskan dengan menggunakan *juicer* sampai diperoleh sari buah. Untuk pembuatan ekstrak etanol 100 mL jus buah digunakan 500 mL pelarut etanol 96 % dimaserasi selama 7 hari pada temperatur ruangan dan diaduk setiap hari. Setelah 7 hari hasil disaring menggunakan kain flanel dan filtrat dipanaskan (dibawah suhu 55 °C) lalu ekstrak dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dengan menggunakan labu destilasi 1000 mL dengan kecepatan 30 rpm kemudian diuapkan dengan desikator vakum sampai diperoleh massa kental (Nimbal, *et al.*, 2011).

Karakterisasi Ekstrak

Karakterisasi ekstrak berdasarkan Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat (2000) yaitu meliputi uji organoleptis, kadar air, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam.

Uji Kandungan Fitokimia Ekstrak

1. Alkaloid

2 mL ekstrak ditambahkan dengan dua tetes reagen Mayer disepanjang sisi tabung reaksi. Adanya endapan krem putih menunjukkan adanya alkaloid (Banu & Cathrine, 2015).

Pengukuran kandungan alkaloid juga dilakukan dengan melarutkan ekstrak dalam beberapa tetes asam hidroklorida encer lalu disaring, kemudian filtrat diuji

dengan pereaksi Dragendorff (larutan kalium bismuth iodida) jika sampel positif mengandung alkaloid akan terbentuk endapan berwarna merah (Tiwari *et al.*, 2011).

Pengukuran kandungan alkaloid dengan pereaksi Wagner (senyawa iodin didalam kalium iodida) jika sampel positif mengandung alkaloid akan terbentuk endapan berwarna coklat (Tiwari *et al.*, 2011).

2. Flavonoid

Sejumlah ekstrak dideteksi dengan beberapa tetes larutan timbal asetat terbentuk endapan warna kuning menunjukkan adanya flavonoid (Tiwari *et al.*, 2011).

3. Saponin

Ekstrak sebanyak 0,5 gram dilarutkan dalam 2 mL air, kemudian dikocok, jika busa yang dihasilkan bertahan selama 10 menit, ini menunjukkan adanya saponin (Hanani, 2017).

4. Tanin

Ekstrak ditambahkan 1 % gelatin yang dilarutkan dengan natrium klorida. Pembentukan endapan putih menunjukkan adanya tanin (Hanani, 2017).

5. Fenol

Sejumlah ekstrak sampel ditambahkan dengan 3 tetes larutan besi klorida terbentuk warna hitam kebiruan menunjukkan adanya fenol (Hanani, 2017).

Fraksinasi

Fraksi diperoleh dari ekstrak kental etanol buah kundur yang difraksinasi secara berturut-turut dengan menggunakan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air. Ekstrak kental etanol buah kundur diencerkan terlebih dahulu menggunakan aquadest yang telah dipanaskan aduk sampai homogen dalam corong pisah, tambahkan pelarut *n*-heksan kocok homogen kemudian didiamkan sampai terlihat batas pisah antara kedua pelarut tersebut, setelah terpisah fraksi *n*-heksan dikeluarkan dari corong pisah. Sisa fraksi

air ditambah larutan etil asetat kemudian dikocok homogen dan diamkan sampai terlihat batas pisah antara kedua pelarut kemudian dikeluarkan dari corong pisah.

Fraksi dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan, sari pertama, kedua dan ketiga dikumpulkan. Ekstrak hasil fraksinasi dikentalkan dengan menggunakan penguap tekanan rendah untuk mendapatkan fraksi kental.

Uji Kandungan Fitokimia Fraksi

1. Alkaloid

2 mL fraksi ditambahkan dengan dua tetes reagen Mayer disepanjang sisi tabung reaksi. Adanya endapan krem putih menunjukkan adanya alkaloid (Banu & Cathrine, 2015).

Pengukuran kandungan alkaloid juga dilakukan dengan melarutkan fraksi dalam beberapa tetes asam hidroklorida encer lalu disaring, kemudian filtrat diuji dengan pereaksi Dragendorff (larutan kalium bismuth iodida) jika sampel positif mengandung alkaloid akan terbentuk endapan berwarna merah (Tiwari *et al.*, 2011).

Pengukuran kandungan alkaloid dengan pereaksi Wagner (senyawa iodin didalam kalium iodida) jika sampel positif mengandung alkaloid akan terbentuk endapan berwarna coklat (Tiwari *et al.*, 2011).

2. Flavonoid

Sejumlah fraksi dideteksi dengan beberapa tetes larutan timbal asetat terbentuk endapan warna kuning menunjukkan adanya flavonoid (Tiwari *et al.*, 2011).

3. Saponin

Fraksi sebanyak 0,5 gram dilarutkan dalam 2 mL air, kemudian dikocok, jika busa yang dihasilkan bertahan selama 10 menit, ini menunjukkan adanya saponin (Hanani, 2017).

4. Tanin

Fraksi ditambahkan 1 % gelatin yang dilarutkan dengan natrium klorida.

Pembentukan endapan putih menunjukkan adanya tanin (Hanani, 2017).

5. Fenol

Sejumlah fraksi sampel ditambahkan dengan 3 tetes larutan besi klorida terbentuk warna hitam kebiruan menunjukkan adanya fenol (Hanani, 2017).

Uji Aktivitas Sitotoksik

Masing-masing fraksi kental ditimbang sebanyak 30 mg, kemudian dilarutkan dalam 3 mL etanol dan ini merupakan induk sampel (10.000 ppm). Pengujian dilakukan dengan cara 3 variasi konsentrasi yaitu 1000, 100, dan 10 ppm, dan setiap konsentrasi dibuat rangkap 3. Larutan uji dibuat dengan memipet masing-masing 500, 50, 5 μ L dari larutan induk sampel, setelah itu larutan uji dimasukkan dalam desikator sampai semua pelarutnya menguap. Sebagai kontrol disiapkan 3 vial yang hanya diisi 50 μ L larutan DMSO, kemudian ditambahkan air laut 2 mL. Sebanyak 10 larva udang dimasukkan kedalam vial tersebut dan kemudian volumenya dicukupkan 5 mL dengan air laut. Jumlah larva yang hidup di hitung setelah 24 jam, maka dapat diketahui jumlah larva yang mati, nilai LC_{50} dihitung dengan menggunakan metode kurva (Meyer *et al.*, 1982).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang digunakan diambil di daerah Seberang Padang, Kecamatan Padang Selatan, Kota Padang, Provinsi Sumatra Barat. Selanjutnya dilakukan uji diidentifikasi di Herbarium Universitas Andalas (ANDA) Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas Kampus Limau Manis, Padang, Sumatra Barat, Indonesia. Sampel hasil identifikasi menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan adalah tanaman kundur (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn) yang berasal dari famili Cucurbitaceae. Bagian tanaman yang digunakan adalah buah.

Buah kundur diekstraksi dengan metode maserasi dengan cara direndam menggunakan pelarut etanol 96 % selama 7 hari. Metode maserasi digunakan untuk mengekstrak kandungan senyawa yang kemungkinan bersifat tidak tahan panas sehingga kerusakan komponen tersebut dapat dihindari. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96 %. Menurut Harbone, (1987) pelarut ini merupakan pelarut universal yang dapat melarutkan hampir semua senyawa organik baik polar maupun non polar dengan titik didih yang rendah sehingga mudah di uapkan. Ekstrak etanol yang diperoleh diuapkan pelarutnya dengan “rotary evaporator”, karena dalam keadaan vakum tekanan uap pelarut akan menjadi turun dan pelarut akan mendidih dibawah titik didihnya sehingga dapat mengurangi resiko kerusakan senyawa termolabil yang ada dalam sampel (Harborne, 1987).

Berat ekstrak yang diperoleh sebanyak 69,42 gram dari 1600 ml jus buah kundur. Ekstrak yang didapatkan berbentuk kental, berwarna coklat kehitaman, bau khas dan rasa asin. Hasil karakterisasi ekstrak didapatkan kadar air sebesar 7,71%, kadar abu total 4,09 % dan kadar abu tidak larut asam sebesar 2, 92%.

Ekstrak kental buah kundur yang didapat kemudian difraksinasi. Fraksinasi bertujuan untuk memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya (Christianti, 2008). Senyawa-senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut yang non polar, senyawa polar larut dalam pelarut polar, dan senyawa yang bersifat semi polar akan larut dalam pelarut semi polar. Proses fraksinasi dilakukan dengan menggunakan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air. Hasil yang didapatkan dari proses fraksinasi dengan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air adalah 6,8 gram, 15,6 gram, 20,7 gram.

Hasil skrining fitokimia dari ekstrak dan fraksi buah kundur dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia dari ekstrak dan fraksi buah kundur (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn

Pengujian	Pereaksi	Keterangan	Hasil			
			Ekstrak	Fraksi <i>n</i> -heksan	Fraksi Etil asetat	Fraksi air
Alkaloid	2 tetes pereaksi Mayer	Endapan putih	+	+	+	-
	Beberapa tetes pereaksi Dragendorff	Endapan Merah	+	-	-	-
	Beberapa tetes pereaksi Wagner	Endapan Coklat	-	-	-	-
Saponin	2 mL Air (lalu dikocok, diamkan 10 menit)	Buih selama 10 menit	-	-	-	-
Flavonoid	3 tetes larutan timbal asetat.	Endapan warna kuning	+	+	+	-
Fenol	(9,6 ml brom dan 30 KBr dalam sejumlah air hingga 100 mL)	Endapan putih	+	+	-	+
Tanin	3 tetes FeCl ₃	Warnah hijau biru	+	-	-	+

Hasil uji fitokimia ekstrak etanol buah kundur pada identifikasi golongan alkaloid menggunakan pereaksi Mayer dan Dragendorf menunjukkan hasil positif dengan adanya endapan putih dan endapan merah, sedangkan menggunakan pereaksi Wagner menunjukkan hasil yang negatif dengan tidak adanya endapan coklat. Pada identifikasi golongan saponin menunjukkan hasil yang negatif karena tidak terbentuknya buih. Selanjutnya identifikasi golongan flavonoid dengan pereaksi timbal asetat menunjukkan hasil yang positif dengan terbentuknya endapan kuning. Identifikasi golongan fenol dengan

pereaksi Br dan KBr menunjukkan hasil yang positif dengan adanya endapan putih. Sedangkan identifikasi golongan tanin dengan pereaksi FeCl₃ juga menunjukkan hasil yang positif dengan terbentuknya warna hijau kebiruan (Tabel 1)

Hasil uji fitokimia fraksi *n*-heksan, etil asetat dan air dari ekstrak etanol buah kundur pada identifikasi golongan alkaloid menggunakan pereaksi Mayer menunjukkan hasil positif pada fraksi *n*-heksan dan etil asetat dengan adanya endapan putih, namun menunjukkan hasil yang negatif pada fraksi air. Pada identifikasi golongan saponin menunjukkan

hasil yang negatif pada semua fraksi karna tidak terbentuknya buih. Selanjutnya identifikasi golongan flavonoid dengan pereaksi timbal asetat pada fraksi *n*-heksan dan etil asetat menunjukkan hasil yang positif dengan terbentuknya endapan kuning, namun menunjukkan hasil yang negatif pada fraksi air ditandai karena tidak terbentuknya endapan kuning. Identifikasi golongan fenol dengan pereaksi Br dan KBr pada fraksi *n*-heksan dan air menunjukkan hasil yang positif dengan adanya endapan putih, sedangkan pada fraksi etil asetat menunjukkan hasil negatif karena tidak adanya endapan putih. Identifikasi golongan tanin dengan pereaksi FeCl₃ menunjukkan hasil yang negatif pada fraksi *n*-heksan dan etil asetat karena tidak terbentuknya warna hijau kebiruan namun menunjukkan hasil yang positif pada fraksi air ditandai dengan terbentuknya warna hijau kebiruan Tabel 1)

Selanjutnya masing-masing fraksi dari ekstrak etanol buah kundur *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn diuji sitotoksiknya dengan menggunakan berbagai konsentrasi yaitu 1000 ppm, 100 ppm, dan 10 ppm dan dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan fraksi adalah DMSO. Dimetil sulfoksida (DMSO) merupakan salah satu pelarut yang dapat melarutkan hampir semua senyawa baik polar, semipolar, dan nonpolar serta penggunaan DMSO tidak berpengaruh terhadap proliferasi sel (Maryati, 2007).

Nilai LC₅₀ yang diperoleh dari fraksi *n*-heksan yaitu 3,66 ppm dengan kategori sangat toksik. Sedangkan nilai LC₅₀ diperoleh pada fraksi etil asetat yaitu 53,65 ppm dengan kategori toksik dan nilai LC₅₀ yang diperoleh pada fraksi air 15,08 ppm dengan kategori sangat toksik. Nilai LC₅₀ fraksi dari ekstrak etanol buah kundur dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Hasil uji sitotoksik fraksi dari ekstrak etanol buah kundur *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn

No	Fraksi	Konsentrasi	Persentase kematian (%)	Nilai probit	LC ₅₀ (ppm)
1.	<i>n</i> -heksan	1000	100	8,09	3,66
		100	100	8,09	
		10	56	5,151	
2.	Etil Asetat	1000	100	8,09	53,65
		100	33	4,560	
		10	16,66	4,006	
3.	Air	1000	100	8,09	15,08
		100	90	6,282	
		10	40	4,747	

Berdasarkan hasil dari nilai LC₅₀ dari masing-masing fraksi diduga golongan senyawa metabolit sekunder fraksi *n*-heksan dari ekstrak etanol buah kundur yang mengandung senyawa alkaloid, flavonoid dan fenol memiliki aktivitas sitotoksik terhadap larva *Artemia salina*.

Golongan senyawa flavonoid memiliki mekanisme sebagai antikanker karena flavonoid sebagai antioksidan yaitu

melalui mekanisme pengaktifan jalur apoptosis sel kanker. Mekanisme apoptosis sel pada teori ini akibat fragmentasi DNA. Fragmentasi ini diawali dengan dilepasnya rantai proksimal DNA oleh senyawa oksigen reaktif seperti radikal hidroksil. Efek lainnya adalah flavonoid sebagai penghambat proliferasi tumor atau kanker yang salah satunya dengan menginhibisi aktivitas protein kinase sehingga menghambat jalur transduksi sinyal dari

membran ke sel inti. Flavonoid menghambat aktivitas reseptor tirosin kinase, karena aktivitas reseptor kinase meningkat berperan terhadap keganasan sel kanker (Ren *et al.*, 2003). Sedangkan senyawa fenolik banyak terdapat di alam di antaranya polifenol dan asam fenolat terutama turunan asam 4-hidroksil benzoate dan asam 4-hidroksisinat. Asam fenolat berperan dalam mencegah kanker (Meiyanto *et al.*, 2008).

Selanjutnya golongan alkaloid yang berasal dari tanaman memiliki mekanisme sitotoksik yaitu berperan sebagai tubulin inhibitor. Pada proses siklus sel alkaloid berikatan dengan tubulin yaitu suatu protein yang menyusun mikrotubulus. Terikatnya tubulin pada alkaloid mengakibatkan polimerisasi protein menjadi mikrotubulus akan terhambat

sehingga pembentukan spindle mitotik akan terhambat pula dan siklus sel akan terhenti pada metafase. Sel yang tidak dapat melakukan pembelahan sel, akan mengalami apoptosis (Bertomi, 2011).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Fraksi *n*-heksan, etil asetat dan air dari ekstrak etanol buah kundur *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn memiliki aktifitas sitotoksik dengan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT).
2. Nilai LC_{50} pada fraksi *n*-heksan sebesar 3,66 ppm, fraksi etil asetat sebesar 53,65 ppm, dan fraksi air sebesar 15,08 ppm.

DAFTAR PUSTAKA

- Banu, K. Sahira & Cathrine, DR. L. (2015). General Techniques Involved in Phytochemical Analysis. *International journal of Advanced Research in Chemical Science (IJARCS)*, 2(4),25-32.
- Bertomi, R. P. (2011). *Uji toksisitas akut ekstrak kulit batang pulasari (Alyxia cortex) dengan metode brine shrimp lethality test (BSLT)*. (Skripsi). Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Christanti, N. (2008). *Buku Ajar Fitokimia*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. (Edisi I). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fenton, R. G., Longo, D. L. (2011). *Cancer Cell Biology and Angiogenesis. Harrison's Principles of Internal Medicine*. (18th Edn.), McGraw-Hill, Columbus, OH, USA.
- Hanani, Endang. (2017). *Analisi Fitokimia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Harborne, J.B. (1987). *Metode fitokimia penentuan cara modern menganalisis tumbuhan*. (Edisi kedua). Bandung: Penerbit ITB.
- Lingga, L. (2010). *Cerdas memilih sayuran*. Jakarta Selatan: Agromedia.
- Maryati & Sutrisna, E. M. (2007). Potensi sitotoksik tanaman caplukan (*Physalis angulata* L) terhadap sel hela. *Pharmacon*, 8(1), 1-6.
- Meiyanto, E., Susidarti, R. S., Handayani, S., Rahmi F. (2008). Ekstrak etanolik biji buah pinang (*Areca catechu* L.) mampu menghambat proliferasi dan memacu apoptosis sel MCF-7. *Majalah Farmasi Indonesia*, 19(1), 12-19.
- Meyer, B, N., Ferrigni, N, R., Putnam, J. E., Jacobsen, L. B., Nichols, D. E., & Mclaughlin, J. L. (1982). Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plants constituent. *Journal Medical Plant Res*, 45(30), 31-34.
- Nimbal, S, K., Venkatrao, N., Pujar, B., Shalam, & Ladde, S. (2011). Evaluation of anticonvulsant activity of alcoholic extract of *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn. fruit extracts. *International Research Journal of Pharmacy*, 2(12), 166-168.
- Pusat Pengembangan Keusahawanan dan Pemajuan Profesional. (2013). *Kundur (Benincasa hispida sp)*. (Edisi 1). Malaysia: Universiti Putra Malaysia.

- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., & Zhang, L. (2003). Flavonoids: promising anticancer agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(4), 519–534.
- Sheemole, M. S., Antony, V. T., Kala, K., & Saji, A. (2016). Pytochemical analysis of *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn. Fruit using LC-MS technique. *International Journal of Pharmaceutical Scienes Review and Research* , 36(1), 244-248.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur, H. (2011). Pytochemical screening and extraction: A review. *Internasionale Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98-106.
- Ulfa, N. (2017). *Uji pendahuluan aktivitas sitotoksik ekstrak buah kundur (Benincasa hispida (thunb) Cogn.) terhadap larva Artemia salina L. dengan metode brine shrimp lethality test (BSLT)*. (Skripsi). Medan: Universitas Sumatra Utara.
- Zuhud, E. A. (2011). *Bukti kedahsyatan sirsak menumpas kanker*. Jakarta: Agromedia Pustaka