

Uji Sitotoksitas Ekstrak Etanol Kulit Pisang (*Musa Paradisiaca L.*) terhadap Sel Lini HSC-3

Alfred Pakpahan, Rezky Anggraeni

¹Departement of Oral Biology,
Faculty of Dentistry, Universitas
Trisakti, Jakarta, Indonesia

Penulis korespondensi: Drs. Alfred
Pakpahan, M.Si
Departement of Oral Biology, Faculty of
Dentistry, Universitas Trisakti, Jakarta,
Indonesia
Jl. Kyai Tapa No. 260, Jakarta, 11440,
Indonesia.
Telepon: 08128261171
Email: alfred@trisakti.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang

Musa paradisiaca Linn adalah tanaman pisang yang memiliki banyak manfaat pada daun, batang, buah, jantung, dan kulitnya. Senyawa yang terdapat dalam kulit pisang masih perlu diteliti untuk pengobatan berbagai penyakit. Kanker mulut adalah penyakit yang sering terjadi pada saat ini, pengobatan kanker biasanya menggunakan bahan kimia sintetik yang mengandung laser dan bedah yang memiliki resiko yang tinggi. Diperlukan pengobatan dengan bahan alam, ekstrak kulit *M. paradisiaca* diduga memiliki kemampuan sitotoksitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol dari kulit *M. paradisiaca* terhadap sitotoksitas sel lini HSC-3.

Metode

Sel lini HSC-3 diberikan perlakuan dengan ekstrak fraksi etanol kulit *M. paradisiaca* dengan konsentrasi masing-masing 50 μ g/mL, 100 μ g/mL, 200 μ g/mL, 400 μ g/mL selama 24 jam, lalu di uji dengan CCK-8 assay untuk menghitung presentase viabilitas sel dan mendapatkan nilai IC₅₀.

Hasil

Hasil uji fitokimia dari ekstrak kulit pisang memiliki kandungan saponin dan tannin. Pada ekstrak etanol memiliki sitotoksitas yang paling tinggi pada konsentrasi 100, 200, 400 μ g/mL. Analisis statistik menggunakan ANOVA satu arah dan Tukey's HSD dianggap signifikan p<0,001.

Kesimpulan

Ekstrak etanol kulit *M. paradisiaca* memiliki potensi untuk dibuat sebagai bahan terapi antikanker HSC-3.

Kata Kunci: Ekstrak *Musa paradisiaca* L; sitotoksitas; sel lini HSC-3.

ABSTRACT

Background

Musa paradisiaca Linn is a banana plant that has many benefits in its leaves, stem, fruit, heart, and peel. Compounds contained in banana peels still need to be studied for the treatment of various diseases. Oral cancer disease is often occurs nowadays, cancer treatment usually uses synthetic chemicals containing lasers and surgery which has a high risk. Treatment with natural ingredients is needed, *M. paradisiaca* peel extract is thought to have the ability of cytotoxicity. This study aims to determine the effect of ethanol fraction extracts of *M. paradisiaca* peel on the cytotoxicity of HSC-3 cell lines.

Method

HSC-3 line cells were treated with the ethanol fraction extract of *M. paradisiaca* peel with respective concentrations of 50 μ g/mL, 100 μ g/mL, 200 μ g/mL, 400 μ g/mL for 24 hours, then tested with CCK -8 assays to calculate the percentage of cell viability and obtain the IC50 value.

Results

The results of the phytochemical test of banana peel ethanol xtract contained saponins and tannins. The ethanol extract has the highest cytotoxicity at concentrations of 100, 200, 400 μ g/mL.. Statistical analysis using one way ANOVA and Tukey's HSD was considered significant p <0.001.

Conclusion

The ethanol extract of *M. paradisiaca* peel has the potential to be made as a HSC-3 anticancer therapy agent.

Keywords: *Musa paradisiaca* L extract; citotoxicity; cell line HSC-3.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan persoalan penting di bidang kedokteran serta termasuk pada 10 penyebab kematian utama di dunia karena menjadi penyakit keganasan bagi penderitanya sebab sel kanker bisa membuat rusak sel lain.¹ Kanker rongga mulut termasuk menjadi penyebab kematian paling banyak di dunia yang berestimasi 657.000 kasus baru dan menyebabkan lebih dari 330.000 kematian.² Menurut data WHO (2018) kanker menjadi penyebab kematian terbanyak kedua di dunia yang menyebabkan 9,6 juta orang atau 1 dari 6 orang mengalami kanker. Setelah 5 tahun, penelitian dari Riset Kesehatan Dasar (Risksesdas) mencatat, terdapat kenaikan angka kanker mulut jadi 5,6% dari tahun 2013 dan pada kelompok usia produktif mengalami kenaikan sebanyak 1,4%.³ Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi adanya kanker rongga mulut yakni faktor lokal seperti kurangnya kebersihan rongga mulut, faktor eksternal yaitu merokok, mengkonsumsi alkohol, dan penggunaan sirih pinang. Selain itu juga terdapat beberapa faktor predisposisi mencakup usia, jenis kelamin, dan nutrisi imunologik.⁴ Salah satu jenis sel kanker pada rongga mulut adalah Karsinoma Sel Skuamosa (KSS), sel kanker ini biasa terjadi di rongga mulut karena kurangnya pendektsian dini sehingga menjadi masalah yang serius di rongga mulut.⁴ Lokasi Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) yang terdapat pada rongga mulut tergantung dari letak anatomisnya. Bagian lateral, ventral lidah, dan perbatasan dengan dasar mulut menjadi tempat termudah terkena kanker.⁵

Sel lini HSC-3 adalah sel kanker lidah yang banyak digunakan dalam penelitian di laboratorium karena diketahui dapat menunjukkan kemiripan dengan tumor asli.⁶ Pada penelitian sebelumnya pada ekstrak fraksi etanol daun Imperata cylindrica (alang-alang) diketahui dapat menghambat proliferasi sel HSC-3 dan menghambat migrasi sel HSC-3 pada konsentrasi 320 ppm selama 6 jam atau lebih.⁷

Pengobatan kanker pada rongga mulut sampai sekarang masih memakai cara konvensional, seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, pembedahan dan terapi kombinasi.⁵ Terdapat beberapa pilihan obat kemoterapi yang paling banyak dipakai ialah antimetabolit, senyawa interaktif DNA, senyawa antitubulin, hormon dan senyawa penarget molekular. Tetapi, pemakaian obat-obat kemoterapi itu dapat menimbulkan efek samping

yakni rambut rontok, supresi sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, dan disfungsi neurologi. Tanaman herbal merupakan senyawa aktif yang dapat dijadikan pilihan lain pada pencarian antikanker baru, sebab dapat mempunyai efek samping paling kecil. Antikanker yang terdapat pada tanaman herbal bisa berbentuk ekstrak tanaman atau senyawa aktif tunggal yang diisolasi dari tanaman.⁸ Untuk menghindari efek samping itu, maka dilakukan pengobatan terapi alternatif dari bahan alam. Beberapa tanaman herbal yang diketahui memiliki kemampuan antikanker adalah daun sirsak (*Annona muricata*), teh hijau (*Camellia sinensis*), dan kunyit (*Curcuma longa L.*).⁸ Salah satu tanaman yang bisa berpotensi untuk dipakai menjadi tanaman obat atau bahan herbal adalah Pisang (*Musa paradisiaca L.*).

Tanaman pisang memiliki banyak manfaat salah satunya, yaitu buah pisang yang mengandung antioksidan tinggi khususnya pada kulitnya. Kulit pisang tidak dikonsumsi dan cenderung dibuang sembarangan, hal ini dapat menyebabkan limbah sehingga pemanfaatan kulit pisang bisa bernilai lebih ekonomis. Kulit *M. paradisiaca* mengandung senyawa antioksidan yang berguna bagi tubuh manusia saat ini seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid, kuinon dan steroid. Senyawa tersebut diketahui memiliki efek farmakologis sebagai antiinflamasi, antikanker, dan antibiotik.⁹ Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa kulit pisang dapat memicu adanya efek antibakteri yang dimiliki pada bakteri Gram positif (*Staphylococcus aureus*), dan Gram negatif (*Enterobacter aerogenes*).¹⁰ Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui efek dari berbagai fraksi ekstrak kulit *M. paradisiaca* terhadap sitotoksisitas sel lini HSC-3.

METODE

A. Uji Determinasi

Tanaman yang digunakan untuk penelitian didapatkan dari Kebun petani yang kemudian dilakukan identifikasi tanaman di Sekolah Ilmu dan Teknologi, Institut Teknologi Bandung (ITB), Bandung. Proses identifikasi tanaman tersebut dilakukan untuk mengetahui dan memastikan bahwa bahan yang digunakan merupakan kulit *M. paradisiaca*.

B. Ekstraksi & Fraksinasi

Metode yang digunakan dalam pembuatan ekstrak kulit *M. paradisiaca* yaitu dengan metode maserasi. Menggunakan buah pisang yang sudah matang dan berwarna kuning, lalu

dipisahkan dengan kulitnya. Pada metode ini, di dapatkan kulit *M. paradisiaca* yang sudah dihaluskan didapatkan hasil sebanyak 1 kg kemudian dimasukkan ke dalam maserator yang telah diberi alas kapas lalu ditambahkan etanol 96% hingga terendam dan diamkan selama 24 jam. Setelah 24 jam, cairan yang terdapat di dalam maserator dikeluarkan dengan membuka kran outlet yang terletak di bawah maserator, cairan ini adalah yang disebut sebagai ekstrak encer. Kemudian, tambahkan pelarut ke dalam ampas yang berada di dalam maserator selama 24 jam, dan ulangkan terus prosesnya hingga sudah tidak berwarna lagi pada cairan yang keluar dari outlet atau telah diperkirakan bahwa zat aktif dari simplisia sudah terekstraksi semua. Selanjutnya, untuk mendapatkan ekstrak kental atau pekat dengan konsentrasi 100% dilakukan dengan cara pemekatan menggunakan rotary vacuum evaporator untuk memisahkan zat aktif dan pelarut.

C. Uji Fitokimia

Dilakukan dengan uji fitokimia kualitatif untuk melihat senyawa-senyawa yang ada dengan menggunakan metode fitokimia menurut J.B. Harbone, sebagai berikut:

i. Uji Alkaloid

Penambahan 10ml kloroform dan beberapa tetes ammonia diberikan pada ekstrak sebanyak 0.1 mg. Untuk memisahkan dan mengasamkan fraksi kloroform diberikan beberapa tetes H₂SO₄ pekat, kemudian dibagi ke dalam 3 tabung dan ditambahkan perekasi Dragendorf, Meyer, dan Wagner. Apabila terdapat endapan berwarna merah (Dragendorf), putih kekuningan (Meyer) dan coklat (Wagner) maka menunjukkan adanya kandungan alkaloid.

ii. Uji Flavonoid

Sampel diberikan 0.4 mL amil alkohol (campuran etanol 95 % dan HCL 37% dengan perbandingan 1:1) dan serbuk magnesium sebanyak 0.1 mg, serta 4mL alkohol yang kemudian dicampur dan digoyangkan. Keberadaan flavonoid ditandai dengan adanya endapan berwarna jingga, kuning, dan merah pada lapisan alkohol.

iii. Uji Terpenoid

Sampel ekstrak kulit *M. paradisiaca* diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Perekasi Lieberman Burchard pada sampel ditambahkan sebanyak 3 tetes dan

2 tetes larutan CHCl₃. Amati apakah perubahan pada sampel, jika terbentuknya warna merah ungu menunjukkan reaksi positif.¹⁶

iv. Uji Saponin

Diperiksa dengan menggunakan uji busa dalam air panas, apabila busa tidak hilang saat ditambahkan 1 tetes HCl2N dan stabil selama 10 menit maka terdapat saponin.

v. Uji Tanin

Sebanyak 1 g ekstrak yang ditambahkan dengan akuades 10 mL dan dididihkan, kemudian ditambahkan FeCl₃ 1% sebanyak 5 mL setelah filtrat dingin. Apabila terbentuk warna biru tua maka menunjukkan adanya kandungan tanin.

vi. Uji Kuinon

Sebanyak 1 g ekstrak yang dipanaskan lalu disaring. Filter selanjutnya ditetesi dengan NaOH 1N, jika terbentuk warna kuning hingga merah maka ditemukan adanya senyawa kelompok kuinon.

vii. Uji Steroid

Ekstrak sebanyak 1 g dimaserasi dengan n-heksana selama 30 menit (tutup rapat) kemudian disaring. Filtrat n-heksana diuapkan di atas cawan penguap hingga kering. Teteskan perekasi Lieberman-Burchard pada residu, jika hasilnya ditemukan pewarnaan biru-hijau maka ditemukan adanya senyawa dari kelompok steroid tersebut.

D. Kultur sel

Kultur Sel HSC-3 dibiakkan dalam media DMEM disertai FBS 10% dan campuran streptomycin 100 μ g/mL dan penisilin 100 unit/ml (antibiotik-antimikotik) yang kemudian sub kultur sel HSC-3 dengan suhu 37°C dalam inkubator CO₂ 5%.

E. Uji Sitotoksisitas

Metode yang digunakan untuk menguji sitotoksisitas yaitu dengan CCK-8 assay. Diawali dengan menghitung perkiraan jumlah sel kanker sebanyak 15.000 sel/well dan sesuaikan konsentrasi suspensi sel. Kemudian sel ini dimasukkan ke dalam 96-well plate dan diinkubasi pada suhu 37°C. Lakukan tiga kali pengulangan pada masing-masing konsentrasi. Hasil serapan atau Optical Density (OD) menggunakan microplate reader dengan panjang gelombang 450 nm. Toksisitas diperhitungkan dengan melihat penurunan viabilitas sel terhadap kelompok kontrol menggunakan nilai IC₅₀.

Dengan menggunakan microplate reader dapat mendapatkan data hasil absorbansi dari masing-masing sumuran yang dikonversikan persentase inhibit sel. Persentase inhibisi dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\% \text{ inhibisi} = 1 - \left(\frac{\text{absorbansi kelompok ekstrak}}{\text{absorbansi kontrol}} \right) \times 100$$

Menentukan nilai IC50 dengan memplot grafik viabilitas sel dibandingkan konsentrasi. Persentase inhibisi kemudian dibuat kurva yang memperlihatkan hubungan log konsentrasi versus nilai % inhibisi terhadap sel dan dihitung nilai IC50. Nilai IC50 adalah konsentrasi yang mempengaruhi terjadinya viabilitas sel sebanyak 50% dan hasilnya menunjukkan kemampuan toksik suatu senyawa terhadap sel. Semakin besar nilai IC50 semakin tidak toksik senyawa tersebut.

F. Analisis Statistik

Pada penelitian ini menggunakan analisis statistik yang dilakukan dengan uji normalitas data Shapiro-Wilk. Signifikansi statistik data dihitung dengan analisis varians (ANOVA) satu arah bersama dengan uji post hoc HSD Tukey untuk penentuan tingkat signifikansi. Hasil dinyakan signifikan jika $p < 0,005$.

HASIL

A. Uji Fitokimia

Ekstrak kulit *M. paradisiaca* fraksi etanol terdapat kandungan senyawa seperti pada Tabel 1. Hasil uji fitokimia menggunakan metode J.B.Harbone.

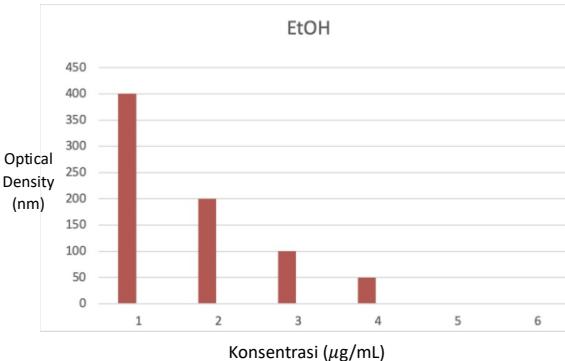
Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia *M. Paradisiaca* fraksi etanol.

Metabolit Sekunder	Metode Uji	Hasil Uji
Alkaloid	a. Pereaksi Wagner b. Pereaksi Dragendorf c. Pereaksi Meyer	-
Flavonoid	a. Pereaksi HCl + Mg b. Pereaksi H_2SO_4 2N c. Pereaksi NaOH 10%	-
Kuinon	Pereaksi NaOH	-
Saponin	Pereaksi HCl 2N	+
Tanin	Pereaksi F_eCl_3 1%	+
Steroid	Pereaksi Lieberman- Burchard	-
Triterpenoid	Pereaksi Lieberman- Burchard	-

B. Uji Sitotoksitas

Hasil perhitungan jumlah sel HSC-3 yang bertahan hidup menggunakan pewarnaan dengan uji CCK-8 setelah diberikan perlakuan dengan ekstrak etanol kulit *M. paradisiaca* selama 24 jam. Kemudian, dari hasil tersebut ditemukan nilai IC50 untuk mengetahui pada

konsentrasi berapa ekstrak dapat menyebabkan kematian sel sebanyak 50%. Semakin besar nilai IC50 maka semakin lemah toksik dari ekstrak tersebut. Dibandingkan dengan kontrol DMEM bahwa fraksi etanol 100 μ g/mL, dan 200 μ g/mL tidak menunjukkan sitotoksitas terhadap sel lini HSC-3.



Gambar 1. Jumlah Sel HSC-3 dari uji CCK-8.

C. Analisis Statistik

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data penelitian uji viabilitas sel HSC-3 yang diberikan perlakuan dengan menggunakan ekstrak kulit *M. paradisiaca* fraksi etanol setelah diinkubasi selama 24 jam terdistribusi secara normal dengan nilai $p > 0,05$.

Hasil uji One-way ANOVA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok bahan uji yaitu ekstrak kulit *M. paradisiaca* fraksi etanol konsentrasi 50 μ g/mL, 100 μ g/mL, 200 μ g/mL, 400 μ g/mL, kontrol negatif (DMEM), kontrol pelarut yaitu DMSO 0,33% dan kontrol positif yaitu DMSO 10% terhadap viabilitas sel HSC-3 dengan nilai $P < 0,001$.

Hasil analisis uji Post Hoc HSD Tukey sitotoksitas kulit *M. paradisiaca* fraksi etanol terhadap viabilitas sel HSC-3 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap kontrol negatif (DMEM). Jumlah sel yang bertahan hidup pada perlakuan kontrol negatif; ekstrak fraksi etanol konsentrasi 100, 200 dan 400 μ g/mL menunjukkan adanya perbedaan bermakna terhadap kontrol positif (DMSO 10%).

DISKUSI

Penelitian ini menggunakan kulit tanaman pisang spesies *Musa paradisiaca* Linn, yang diekstrak dengan fraksi etanol. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dan dilanjutkan dengan fraksinasi metode liquid-liquid

extraction sehingga senyawa-senyawa bioaktif akan terisolasi pada masing-masing ekstrak berdasarkan polaritasnya. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam tanaman *M. paradisiaca* diketahui memiliki bioaktivitas seperti antioksidan, antiinflamasi, dan sitotoksik terhadap sel kanker. Dari hasil uji fitokimia yang telah dilakukan pada penelitian fraksi etanol menunjukkan terdapat senyawa saponin, dan tannin.

Penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak fraksi etanol tanaman *Areca catechu* mempunya efek sitotoksitas terhadap sel HSC-3 pada konsentrasi diantara 160-640 $\mu\text{g/mL}$.¹⁷ Hasil uji sitotoksitas dengan metode CCK-8 assay pada penelitian ini, menunjukkan bahwa pada ekstrak fraksi etanol terlihat bahwa efek sitotoksik terhadap sel HSC-3 semakin tinggi seiring dengan besarnya konsentrasi ekstrak tersebut. Aktivitas sitotoksik yang berbeda pada fraksi etanol mungkin dapat disebabkan oleh kandungan senyawa-senyawa yang terjebak di dalamnya. Pada ekstrak fraksi etanol diketahui mengandung senyawa saponin yang diketahui dapat terlibat dalam replikasi DNA dan mencegah terjadi proliferasi sel kanker.¹⁸ Selain itu, senyawa tanin dan flavonoid juga diketahui dapat menginduksi apoptosis melalui jalur yang dimediasi mitokondria dan menghambat proliferasi sel kanker dengan menghentikan siklus sel dalam fase G1/S dan G2/M.¹⁹

Hasil analisis uji Post Hoc HSD Tukey sitotoksitas kulit *M. paradisiaca* fraksi etanol terhadap viabilitas sel HSC-3 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antar beberapa fraksi dan konsentrasi terhadap kontrol negatif (DMEM). Jumlah sel yang bertahan hidup pada perlakuan kontrol negatif, ekstrak etanol konsentrasi 100, 200 dan 400 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan adanya perbedaan kontrol positif (DMSO 10%).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa ekstrak fraksi etanol memiliki efek sitotoksik yang signifikan. Ekstrak kulit *M. paradisiaca* fraksi etanol di konsentrasi 100, 200, dan 400 $\mu\text{g/mL}$ memiliki persentase rata-rata inhibisi sel yang paling tinggi dan menyerupai sitotoksitas kontrol positif sehingga menjadi kelompok ekstrak paling toksik terhadap sel lini HSC-3. Sedangkan, aktivitas sitotoksik pada fraksi etanol terjadi paling tinggi pada konsentrasi 400 $\mu\text{g/mL}$. Pada hasil uji fitokimia penelitian di atas

ditemukan kandungan steroid dan terpenoid pada kulit *M. paradisiaca* memiliki peran penting terhadap sitotoksitas sel lini HSC-3.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Nurrul Izzah dan Hanin Anisah yang telah turut membantu dalam melaksanakan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga diberikan kepada dr. Indra Kusuma dari FK YARSI atas fasilitas yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nurhayati S, Lusiyanti Y. Apoptosis dan Respon Biologik Sel Sebagai Faktor Prognosa Radioterapi Kanker. Buletin Alara. 2006;7(3):57–66.
2. Dewi M. Sebaran Kanker di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar 2007. *Indones Journal of Cancer*. 2017;11(1):1.
3. Pengendalian Penyakit D. Penyakit Kanker di Indonesia Berada Pada Urutan 8 di Asia Tenggara dan Urutan 23 di Asia – P2P Kemenkes RI [Internet]. P2p.kemkes.go.id. 2022 [cited 14 July 2022]. Available from: <http://p2p.kemkes.go.id/penyakit-kanker-di-indonesia-berada-pada-urutan-8-di-asia-tenggara-dan-urutan-23-di-asia/>
4. Wibowo IS, Priyanto W, Hardianto A. Karakteristik Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode Januari-Desember 2019. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2022;9(1):97–102.
5. Medawati A. Karsinoma Sel Skuamosa Sebagai Salah Satu Kanker Rongga Mulut Dan Permasalahannya. *Insisiva Dental Journal*. 2013;2(1):87–90.
6. Ribeiro IP, Rodrigues JM, Mascarenhas A, Kosyakova N, Caramelo F, Liehr T, et al. Cytogenetic, genomic, and epigenetic characterization of the HSC-3 tongue cell line with lymph node metastasis. *J Oral Sci*. 2018;60(1):70–81.
7. Roeslan MO, Tasha G. Ethanol extract of *Imperata cylindrica* leaves inhibits proliferation and migration of HSC-3 cell lines. *Dent J Maj Kedokt Gigi*. 2021;54(3):150–4.
8. Zafrial RM, Amalia R. Artikel Tinjauan: Anti Kanker dari Tanaman Herbal. *Farmaka*. 2018;16(1):15–6.
9. Abdel Ghany TM, Ganash M, Alawlaqi MM, Al-Rajhi AMH. Antioxidant, Antitumor, Antimicrobial Activities Evaluation of *Musa*

- paradisiaca L. Pseudostem Exudate Cultivated in Saudi Arabia. *BioNanoScience*. 2019;9(1):172–8.
10. Chabuck ZAG, Al-Charrakh AH, Hindi NKK, Hindi SKK. Antimicrobial Effect of Aqueous Banana Peel Extract, Iraq. *Pharmaceutical Sciences*. 2013;(1):73-75.
 11. Duha I, Chan A. Formulasi Sediaan Krim dari Ekstrak Etanol Kulit Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* Var. *Sapientum* L.). 2016;1(1):22-29.
 12. Putri TK, Veronika D, Ismail A, Karuniawan A, Maxiselly Y, Irwan AW, et al. Pemanfaatan Jenis-Jenis Pisang (Banana dan Plantain) Lokal Jawa Barat Berbasis Produk Sale dan Tepung. *Jurna Kultivasi*. 2015;14(2):63–70.
 13. Rao USM, Mohd KS, Muhammad A, Ahmad BA, Mohamad M, Ali RM. Taxonomical, Phytochemical and Pharmacological Reviews of *Musa sapientum* var. *Paradisiaca*. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*. 2014;7(11):1354-1361.
 14. Novianto RW. Uji Efektivitas Antifungal Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca*) Terhadap Pertumbuhan *Malessizia furfur* Secara In Vitro [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang;2018.
 15. Suharyani S, Mutiari D. Limbah Pelepas Pisang Raja Susu Sebagai Alternatif Bahan Dinding Kedap Suara. *Sinektika Jurnal Arsitektur*. 2015;13(1):62–68.
 16. Tolosa L, Donato MT, Gómez-Lechón MJ. *General Cytotoxicity Assessment by Means of the MTT Assay*. In: Vinken M, Rogiers V, editors. *Protocols in In Vitro Hepatocyte Research* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cited 2023 Jan 3]. p. 333–48. (*Methods in Molecular Biology*; vol. 1250). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2074-7_26.
 17. Meutia Sari L, Subita GP, Auerkari EI. Potential Antioxidant and Cytotoxic Activities of Areca Nut (Areca Catechu Linn.) Extract In Human Oral Squamous Cell Carcinoma and Keratinocyte Cells. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(10):286.
 18. Juang YP, Liang PH. Biological and Pharmacological Effects of Synthetic Saponins. *Molecules*. 2020;25(21):1-23 Oyeyinka BO, Afolayan AJ. Comparative and Correlational Evaluation of the Phytochemical Constituents and Antioxidant Activity of *Musa sinensis* L. and *Musa paradisiaca* L. *Fruit Compartments (Musaceae)*. *Sci. World J.*. 2020;2020:1–12.