

UJI SITOTOKSISITAS TAURIN DAN EKSTRAK ETANOL MAKROALGA COKELAT DENGAN METODE BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) [*Cytotoxicity Test of Taurine and Brown Macroalgae Ethanol Extract using BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) method*]

Ainun Rohmawati Bareta^{1*}, Endang Linirin Widiastuti^{1,2✉}, dan Nuning Nurcahyani²

¹Magister Manajemen Wilayah Pesisir dan Laut, Pascasarjana, Universitas Lampung

²Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, 35145, Indonesia

*Email: endang.linirin@fmipa.unila.ac.id

ABSTRACT

Brown macroalgae *Padina australis* and *Sargassum duplicatum* contain secondary metabolites beneficial for health, one of which is anticancer. The purpose of this study was to determine the bioactive compounds contained in the ethanol extracts of *P. australis* and *S. duplicatum* from the waters of Dollar Beach Padada, Ketapang District, South Lampung and the waters of Tegal Mas Beach, Teluk Pandan District, Pesawaran and to determine the cytotoxic activity of taurine, ethanol extracts of *P. australis* and *S. duplicatum* using the BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) method. The results of this study indicate that the ethanol extracts of *P. australis* and *S. duplicatum* contained saponins, steroids, alkaloids, and flavonoids. The toxicity of taurine and ethanol extracts of *P. australis* and ethanol extracts of *S. duplicatum* was classified as low toxic against *Artemia salina* with LC₅₀ values of 133.73 ppm, 176.95 ppm, and 140.42 ppm, respectively.

Keywords: *Padina australis*, *Sargassum duplicatum*, anticancer, *Brine Shrimp Lethality Test*

ABSTRAK

Makroalga cokelat *Padina australis* dan *Sargassum duplicatum* diketahui mengandung metabolit sekunder yang bermanfaat bagi kesehatan, salah satunya sebagai bahan baku antikanker. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* dari perairan Pantai Dollar Beach Padada, Kec. Ketapang, Lampung Selatan dan perairan Pantai Tegal Mas, Kec. Teluk Pandan, Pesawaran, serta mengetahui toksisitas dari taurin, ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* dengan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* mengandung saponin, steroid, alkaloid dan flavonoid. Toksisitas taurin, ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* tergolong dalam toksisitas rendah terhadap *Artemia salina* dengan nilai LC₅₀ berturut-turut adalah 133,73 ppm, 176,95 ppm, dan 140,42 ppm.

Kata Kunci: *Padina australis*, *Sargassum duplicatum*, antikanker, *Brine Shrimp Lethality Test*

PENDAHULUAN

Penyakit kanker masih menjadi permasalahan besar di bidang kesehatan, dengan angka kasus baru dan kematian yang terus meningkat. Terhitung pada tahun 2020 menurut Data dari *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2020 menunjukkan total kasus kanker di Indonesia mencapai 396.914 kasus dengan total kematian 234.511 kasus. Teknik pengobatan bagi penyakit kanker yang sering digunakan seperti kemoterapi, radioterapi dan operasi pengangkatan jaringan kanker dikatakan memiliki efek samping yang tinggi dan dapat membahayakan sel sehat yang terdapat dalam tubuh. Maka dari itu, perlu dilakukan eksplorasi potensi senyawa bioaktif dari bahan alami sebagai kandidat obat antikanker yang diharapkan ramah bagi sel sehat dalam tubuh dengan efek samping rendah.

Selain dari tumbuhan *terrestrial*, eksplorasi senyawa bioaktif alami juga banyak dikembangkan dari biota laut. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam makroalga cokelat dari berbagai perairan di Indonesia diketahui memiliki potensi sebagai

antikanker. Ekstrak metanol *Padina australis* dari Perairan Pantai Indrayanti, Yogyakarta, bersifat sitotoksik terhadap sel lestari kanker MCF7 dengan nilai IC₅₀ sebesar 34,7 ppm, sedangkan ekstrak metanol *Sargassum duplicatum* dari Perairan Pantai Jumiang, Pamekasan, Madura, memiliki nilai IC₅₀ sebesar 227,78 ppm terhadap sel lestari A549 (Nursid *et al.*, 2016; Naw *et al.*, 2020).

Pengujian awal yang biasa digunakan untuk menentukan tingkat toksisitas suatu senyawa yaitu metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) menggunakan hewan uji larva *Artemia salina* berumur 48 jam. Pengujian toksisitas dengan metode BSLT telah dilakukan terhadap makroalga dari berbagai wilayah pesisir di Indonesia. Ekstrak metanol *P. australis* dari perairan Puntondo, Takalar, Sulawesi Selatan menunjukkan bahwa ekstrak tersebut bersifat non-toksik dengan nilai LC₅₀ 6344,54 ppm, tetapi ekstrak etanol *P. australis* dari perairan Bayah, Banten memiliki nilai LC₅₀ sebesar 177,83 ppm yang mengindikasikan bahwa ekstrak tersebut memiliki sifat toksisitas rendah (Haryani *et al.*, 2019; Khadijah *et al.*, 2021). Ekstrak n-heksana *S. duplicatum* dari Perairan

*Kontributor Utama

*Diterima: 30 Maret 2023 - Diperbaiki: 5 Juli 2023 - Disetujui: 28 Agustus 2023

Pantai Santolo, Pameungpeuk, Jawa Barat, memiliki sifat toksisitas yang rendah dengan nilai LC_{50} 273,28 ppm (Kurniatanty *et al.*, 2015).

Taurin merupakan asam amino yang mengandung sulfur. Taurin dapat ditemukan di dalam tubuh makhluk hidup, termasuk hewan yang hidup di laut. Taurin diketahui memiliki potensi bagi kesehatan manusia, salah satunya sebagai antikanker. Penelitian tentang potensi taurin sebagai antikanker telah dilakukan menggunakan mencit sebagai hewan uji. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa taurin berpengaruh protektif dan terapeutik terhadap struktur kerusakan histopatologi pada hepar mencit dan bobot hepar mencit yang diinduksi zat karsinogenik benzo(a) piren (Agata *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas ekstrak etanol *P. australis*, dan *S. duplicatum* dan taurin dengan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) terhadap *Artemia salina*.

BAHAN DAN CARA KERJA

Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei-September 2022 menggunakan makroalga cokelat *Padina australis* dan *Sargassum duplicatum* yang diambil dari Perairan Pantai Tegal Mas, Kec. Teluk Pandan, Pesawaran, dan Perairan Pantai *Dollar Beach* Padada, Kec. Ketapang, Lampung Selatan.

Bahan

Makroalga *P. australis* dari perairan Pesawaran, makroalga *S. duplicatum* dari perairan Lampung Selatan, taurin (KimiaMart), etanol 96% (Merck), telur *Artemia salina* (*Golden West Artemia*), akuades, air laut, bubuk *yeast*, asam asetat glacial (CH_3COOH), Asam sulfat (H_2SO_4), besi(III) klorida ($FeCl_3$), kloroform, kalium iodida (KI), Raksa(II) klorida ($HgCl_2$), serbuk Mg, asam klorida (HCl) pekat.

Preparasi Sampel

Makroalga cokelat *P. australis* dan *S. duplicatum* dipisahkan berdasarkan jenisnya dan kemudian dibersihkan menggunakan air mengalir. Selanjutnya, dikeringkan dalam oven pada suhu $50^\circ C$ dan digiling menjadi bubuk kasar menggunakan *blender*. Bubuk kasar disaring secara manual menggunakan saringan berukuran 60 mesh. Bubuk kasar ditimbang dan disimpan pada suhu ruangan ($15-30^\circ C$).

Ekstraksi senyawa bioaktif dari makroalga cokelat *P. australis* dan *S. duplicatum* dilakukan menggunakan metode maserasi. Proses maserasi menggunakan etanol 96% sebagai pelarut dalam perbandingan 1:10, kemudian dicuci setiap hari selama 3 hari. Filtrat dikumpulkan dalam

erlenmeyer. Filtrat kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu $40^\circ C$. Untuk menghilangkan kandungan etanol dan mengawetkan ekstrak etanol makroalga cokelat *P. australis* dan *S. duplicatum*, ekstrak tersebut disimpan dalam oven pada suhu $40^\circ C$ hingga menjadi pasta. Selanjutnya, ekstrak etanol makroalga cokelat *P. australis* dan *S. duplicatum* dalam sediaan pasta dapat digunakan untuk pengujian lebih lanjut.

Skринing Fitokimia

Skринing fitokimia untuk mengetahui kandungan senyawa dari ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* dilakukan berdasarkan metode Tasmin *et al.* (2014) dan Thilagavathi *et al.* (2015).

Penetasan Larva *Artemia salina*

Penetasan larva *A. salina* dilakukan sebelum uji toksisitas BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*). Penetasan larva *A. salina* dilakukan di akuarium kaca dengan ukuran $25 \times 25 \times 25$ cm. Akuarium dibagi menjadi 2: bagian terang dan gelap. Bagian gelap dilapis dengan lakban hitam, serta bagian atasnya ditutup menggunakan styrofoam untuk meminimalisir cahaya yang masuk. Akuarium kaca tersebut kemudian diisi air laut dengan kadar garam 35 ppt sebanyak 2 liter hingga kedua bagian terendam. Pada bagian gelap diisi telur *A. salina* sebanyak 700 mg, kemudian bagian atasnya ditutup. Pada bagian terang dilengkapi dengan lampu neon dan aerator untuk merangsang penetasan dan memberikan oksigen pada telur yang menetas menjadi larva. Telur akan menetas menjadi larva setelah 18–24 jam, namun larva *A. salina* yang dijadikan hewan uji dalam metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) merupakan larva *A. salina* yang berumur 48 jam.

Uji Sitotoksitas dengan Metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*)

Uji toksisitas BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) dilakukan pada taurin, ekstrak etanol *P. australis*, dan *S. duplicatum* dengan konsentrasi uji 62,5; 125; 187,5; dan 250 ppm. Uji BSLT dilakukan menggunakan botol sampel dengan volume 5 ml dan ditambah dengan air laut 35 ppt sebanyak 5 ml, 10 larva *A. salina* berumur 48 jam dan 1 tetes ragi (3 mg ragi/5 ml air laut) untuk sumber makanan bagi larva *A. salina*. Setelah diinkubasi selama 24 jam, kematian larva dihitung secara langsung dengan menggunakan kaca pembesar dan disinari cahaya. Kematian ditunjukkan dengan larva *A. salina* yang tidak bergerak aktif pada botol sampel. Jumlah larva *A. salina* yang mati dihitung untuk menentukan nilai LC_{50} dengan analisis probit dan regresi linear.

HASIL

Skrining Fitokimia

Ekstraksi makroalga cokelat *Padina australis* dan *Sargassum duplicatum* dilakukan menggunakan pelarut etanol. Hasil dari skrining

fitokimia dari ekstrak etanol makroalga cokelat *P. australis* dan *S. duplicatum* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Makroalga *P. australis* dan *S. duplicatum* (*Phytochemical Screening of Macroalgae Ethanol Extracts of P. australis and S. duplicatum*)

Sampel (<i>Sample</i>)	Saponin (<i>Saponin</i>)	Steroid (<i>Steroid</i>)	Tanin (<i>Tannin</i>)	Alkaloid (<i>Alkaloid</i>)	Flavonoid (<i>Flavonoid</i>)
<i>P. australis</i>	+	+	-	+	+
<i>S. duplicatum</i>	+	+	-	+	+

Keterangan (*Notes*): (+) mengandung senyawa (-) tidak mengandung senyawa ((+) *contains compounds* (-) *does not contain compounds*)

Uji Toksisitas BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*)

Taurin, ekstrak etanol *P. australis*, dan ekstrak etanol *S. duplicatum* dapat menyebabkan kematian pada larva *Artemia salina* berumur 48 jam. Hasil uji toksisitas dengan metode BSLT (*Brine Shrimp*

Lethality Test) dapat dilihat pada Tabel 2. Ketiga sampel yaitu taurin, ekstrak etanol *P. australis* dan ekstrak etanol *S. duplicatum* tergolong mempunyai sifat toksisitas rendah menurut Wagner (1993), karena memiliki nilai LC₅₀ antara 100–1000 ppm.

Tabel 2. Uji Sitotoksitas BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) Taurin dan Ekstrak Etanol Makroalga *P. australis* dan *S. Duplicatum* (*BSLT Cytotoxicity Test (Brine Shrimp Lethality Test) Taurine and Ethanol Extracts of the Macroalgae P. australis and S. duplicatum*)

Sampel (<i>Sample</i>)	Konsentrasi (<i>Concentration</i>) (ppm)	Kematian Larva (<i>Mortality of Larvae</i>)	Persentase Kematian Larva (<i>Percentage of Larval Mortality</i>) (%)	Nilai LC ₅₀ (<i>LC₅₀ Value</i>) (ppm)
Taurin	62,5	0,33 ± 0,837	3,3	133,73
	125,0	3,33 ± 1,517	33,3	
	187,5	8,67 ± 1,517	86,7	
	250,0	9,33 ± 0,548	93,3	
<i>P. australis</i>	62,5	0,00 ± 0,000	0,0	176,95
	125,0	1,33 ± 0,548	13,3	
	187,5	6,33 ± 1,000	63,3	
	250,0	9,00 ± 1,924	90,0	
<i>S. duplicatum</i>	62,5	1,33 ± 0,707	13,3	140,42
	125,0	2,67 ± 0,837	26,7	
	187,5	7,00 ± 0,894	70,0	
	250,0	8,67 ± 0,894	86,7	

PEMBAHASAN

Setelah dilakukan skrining fitokimia, didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol *Padina australis* dan ekstrak etanol *Sargassum duplicatum* mengandung senyawa bioaktif golongan saponin,

steroid, alkaloid, dan flavonoid. Selanjutnya, dilakukan uji toksisitas dengan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*). Nilai LC₅₀ berbanding terbalik dengan toksisitas. Semakin tinggi nilai LC₅₀ maka semakin rendah tingkat

toksistasnya, sebaliknya semakin rendah nilai LC_{50} maka toksistasnya semakin tinggi. Ketiga larutan uji yaitu taurin, ekstrak etanol *P. australis* dan ekstrak etanol *S. duplicatum* memiliki nilai $LC_{50} > 100$ ppm, sehingga tergolong memiliki tingkat toksistas rendah. Menurut Wagner (1993), suatu senyawa dikatakan memiliki sifat toksistas yang tinggi apabila memiliki nilai $LC_{50} < 1$ ppm, bersifat sedang apabila memiliki nilai LC_{50} 1–100 ppm, bersifat rendah apabila memiliki nilai LC_{50} 100–1000 ppm dan bersifat tidak toksik apabila memiliki nilai $LC_{50} > 1000$ ppm. Nilai LC_{50} yang terkecil adalah nilai LC_{50} taurin. Hal tersebut diduga karena taurin yang digunakan dalam penelitian ini merupakan senyawa murni dan merupakan produk komersial, tanpa dilakukan ekstraksi terlebih dahulu.

Ekstrak etanol *S. duplicatum* memiliki nilai LC_{50} lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak etanol *P. australis*. Hal tersebut diduga karena ekstrak etanol *S. duplicatum* mengandung senyawa bioaktif yang lebih bersifat toksik dibandingkan dengan ekstrak etanol *P. australis*. Metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) digunakan sebagai uji awal untuk mengetahui tingkat toksistas suatu sampel terhadap sel dengan menggunakan larva *Artemia salina* berumur 48 jam sebagai hewan uji. Penggunaan *A. salina* sebagai hewan uji pada uji sitotoksistas karena terdapat kesamaan enzimnya dengan enzim pada manusia, yaitu DNA-dependen RNA polimerase dan ouabain-sensitive Na^+ dan K^+ dependen ATPase yang berperan dalam proses sintesis protein dan terganggunya proses kerja enzim karena suatu senyawa dapat mengakibatkan kematian sel (Solis *et al.*, 1993).

Flavonoid dan alkaloid masuk ke dalam tubuh larva *Artemia salina* melalui mulut dan memengaruhi saluran pencernaan dengan mengganggu reseptor indera perasa larva, akibatnya larva mengalami kematian akibat kelaparan (Kurniawan dan Ropiqa, 2021; Aris dan Adriana, 2022). Selain itu, senyawa golongan alkaloid dalam jumlah banyak dapat menyerang sistem saraf dan mempengaruhi kerja jantung. Senyawa flavonoid juga bekerja sebagai antioksidan yang menghambat terbentuknya radikal bebas, dimana radikal bebas dapat memicu kerusakan sel atau timbulnya sel kanker (Kurniawan dan Ropiqa, 2021). Saponin dapat menyebabkan kematian pada *A. salina* karena saponin dapat mengikat oksigen di dalam air, sehingga larva *A. salina* mengalami kekurangan oksigen dan mati (Nuralifah *et al.*, 2021).

Hasil yang sama ditemukan pada ekstrak etanol *P. australis* dari Perairan Bayah, Banten yang terindikasi memiliki nilai toksistas rendah dengan nilai LC_{50} 177,83 ppm, sedangkan ekstrak metanol *Padina* sp. yang diambil dari Perairan Puntondo, Takalar, Sulawesi Selatan memiliki nilai LC_{50}

sebesar 6344,54 ppm yang terindikasi non-toxic (Haryani *et al.*, 2019; Khadijah *et al.*, 2021). Ekstrak *Sargassum* sp. dari Perairan Laikang, Takalar, Sulawesi Selatan setelah diuji dengan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) menunjukkan nilai LC_{50} sebesar 55,62 ppm dan tergolong toksistas sedang yaitu kisaran antara 1–100 ppm (Wagner, 1993), sedangkan ekstrak n-heksana *S. duplicatum* dari Perairan Jawa Barat memiliki nilai LC_{50} sebesar 273,28 ppm dan termasuk dalam kategori toksistas rendah karena berkisar antara 100–1000 ppm (Kurniatanty *et al.*, 2015; Karim *et al.*, 2019). Perbedaan hasil diduga terjadi karena penggunaan pelarut pada saat ekstraksi. Perbedaan pelarut yang digunakan saat ekstraksi dapat mempengaruhi hasil yang didapatkan. Hal tersebut berdasarkan dari sifat kepolarannya. Pelarut non-polar seperti n-heksana hanya dapat mengekstraksi senyawa bersifat non-polar. Sedangkan senyawa polar seperti etanol dapat mengekstraksi senyawa polar (Leksono *et al.*, 2018). Sehingga dari masing-masing ekstrak yang diekstraksi dengan jenis pelarut yang berbeda dapat mengandung senyawa yang berbeda dan memiliki sifat toksistas yang berbeda. Selain itu, perbedaan hasil juga diduga terjadi karena adanya pengaruh dari kondisi fisik dan kimia dari perairan dimana sampel tersebut diambil.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol *Padina australis* dan *Sargassum duplicatum* mengandung saponin, steroid, alkaloid dan flavonoid. Nilai LC_{50} dari taurin, ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* terhadap *Artemia salina* berturut-turut adalah 133,73 ppm, 176,95 ppm dan 140,42 ppm sehingga tergolong dalam toksistas rendah, oleh sebab itu ekstrak etanol *P. australis* dan *S. duplicatum* dari Perairan Pantai Tegal Mas, Kec. Teluk Pandan, Pesawaran, dan Perairan Pantai *Dollar Beach* Padada, Kec. Ketapang, Lampung Selatan aman dikonsumsi oleh masyarakat setempat dan kemungkinan memiliki potensi sebagai antikanker. Namun, masih perlu dilakukan penelitian tentang aktivitas dan mekanisme antikanker secara lebih lanjut dari ekstrak tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini merupakan penelitian yang didanai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Lampung melalui BLU Funding 2022 dengan nomor kontrak 818/UN26.21/PN/2022. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Biomolekuler Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agata, A., Widiastuti, E.L., Susanto dan G.N., Sutyarso. 2016. Respon histopatologis hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo (α) piren terhadap pemberian taurin dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*). *Jurnal Natur Indonesia*, 16(2), pp.54–63. DOI: 10.31258/jnat.16.2.54-63.
- Aris, M., Adriana dan A.N.I. 2022. Uji LC₅₀ ekstrak daun mentimun (*Cucumis sativus* L) terhadap larva udang renik air asin (*Artemia Salina* Leach) dengan menggunakan metode BSLT. *Fito Medicine: Journal Pharmacy and Sciences* 14(1), pp.36–42. DOI: 10.47650/fito.v14i1.493.
- Haryani, T.S., Lohitasari, B and Triastinurmiatiningsih., 2019. Toxicity and compound identification of *Padina australis* extract. *International Journal of Recent Technology and Engineering*, 8(2), pp.79–82. DOI: 10.35940/ijrte.B1016.0782S719.
- Karim, H., Ahmad, A., Natzir, R., Massi, M.N., Arfah, R., Asmi, N and Karim, A., 2019. Isolation and identification of bioactive proteins from the brown algae *Sargassum* sp. and their potential as anticancer agents. *Journal of Physics: Conference Series*, 1341(3), pp.1–9. DOI: 10.1088/1742-6596/1341/3/032009.
- Khadijah, K., Soekamto, N.H., Firdaus, F., Chalid, S.M.T and Syah, Y.M., 2021. Chemical composition, phytochemical constituent and toxicity of methanol extract of brown algae (*Padina* sp.) from Puntundo Coast, Takalar (Indonesia). *Journal of Food Quality and Hazards Control*, 8(4), pp.178–185. DOI: 10.18502/jfqhc.8.4.8259.
- Kurniatanty, I., Tan, M.I., Ruml, T and Sumarsono, S.H., 2015. Potential cell proliferation inhibitor isolated from Indonesian brown algae (Phaeophyta). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(11), pp.140–143.
- Kurniawan, H dan Ropiqa, M., 2021. Uji toksisitas ekstrak etanol daun ekor kucing (*Acalypha hispida* Burm.f.) dengan metode brine shrimp lethality test (BSLT). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(1), pp.52–62. DOI: 10.37311/jsscr.v3i2.11398.
- Leksono, W.B., Pramesti, R., Santosa, G.W dan Setyati, W.A., 2018. Jenis pelarut metanol dan N-Heksana terhadap aktivitas antioksidan ekstrak rumput laut *Gelidium* sp. Dari Pantai Drini Gunungkidul–Yogyakarta. *Jurnal Kelautan Tropis*, 21(1), pp.9–16. DOI: 10.14710/jkt.v21i1.2236.
- Nuralifah., Parawansah dan Nur, H., 2021. Uji toksisitas akut ekstrak air dan ekstrak etanol daun kacapiring (*Gardenia jasminoides* Ellis) terhadap Larva *Artemia salina* Leach dengan metode brine shrimp lethality test (BSLT). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(2), pp.98–106. DOI: 10.37311/ijpe.v1i2.11462.
- Nursid, M., Noviendri, D., Rahayu, L and Novelita, V., 2016. Isolasi fukosantin dari rumput laut coklat *Padina australis* dan sitotoksitasnya terhadap sel MCF7 dan sel Vero. *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, 11(1), pp.83–90. DOI: 10.15578/jpbkp.v11i1.237.
- Naw, S.W., Zaw, N.D.K., Aminah, N.S., Alamsjah, M.A., Kristanti, A.N., Nege, A.S and Aung, H.T., 2020. Bioactivities, heavy metal contents and toxicity effect of macroalgae from two sites in Madura, Indonesia. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 19, pp.528–537. DOI: 10.1016/j.jssas.2020.09.007.
- Solis, P., Wright, C., Anderson, M., Gupta, M and Phillipson, J., 1993. Microwell cytotoxicity assay using *Artemia salina* (Brine Shrimp). *Planta Med*, 59(3), pp.250–52. DOI: 10.1055/s-2006-959661.
- Tasmin, N., Erwin dan Irawan W.K., 2014. Isolasi, identifikasi dan uji toksisitas senyawa flavonoid fraksi kloroform dari daun terap (*Artocarpus odoratissimus* Blanco). *Jurnal Kimia Mulawarman*, 12(1), pp.45–52.
- Thilagavathi, T., Arvindganth, R., Vidhy, D and Dhivya, D., 2015. Preliminary phytochemical screening of different solvent mediated medicinal plant extracts evaluated. *International Research Journal Of Pharmacy*, 6(4), pp.1–8. DOI: 10.7897/2230-8407.06455
- Wagner, J.G., 1993. *Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist*. Lancarter-Basel: Technomic Pub.