

Pemberian Ekstrak Temu Putih
(*Curcuma zedoaria*) Pre dan
Post Inisiasi 7,12
Dimethylbenz(a)Antrasen
(DMBA) pada Tikus Spraque
Dawley terhadap Ekspresi
Enzim CYP1A1

by Iwan Sahrial Hamid

Submission date: 01-Mar-2021 03:36PM (UTC+0800)

Submission ID: 1521108864

File name: Bukti_C_25_Pemberian_Ekstrak_Temu_Putih_Curcuma..._-_Copy.pdf (2.82M)

Word count: 2686

Character count: 16405

Pemberian Ekstrak Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) Pre dan Post Inisiasi 7,12 Dimethylbenz(a)Antrasen (DMBA) pada Tikus *Sprague Dawley* terhadap Ekspresi Enzim CYP1A1

Effects of *Curcuma Zedoaria* Administration to *Dawley* Mice Prior and After DMBA Initiation on The Expression of CYP1A1 Enzyme

¹Iwan Sahrial Hamid, ²Aveline Widya Yolanda, ¹M. Gandul Atik Y, ¹Widjiati

⁵Fakultas Kedokteran Hewan Unair
²PPDH Fakultas Kedokteran Hewan Unair

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya-60115.
Telp. 031-5992785, Fax. 031-5993015
Email : vetunair@telkom.net

Abstract

Curcuma zedoaria Rosc has been widely used to treat various types of cancer, but research with scientific evidence of its efficacy has not been done. This study aims to determine the effect of ethanol extracts of *Curcuma zedoaria* Rosc on mammary gland cancer in DMBA (7,12 - dimethylbenz(a)antrasen)-induced female mice. *Sprague dawley* strain female mice age 40 days were divided into 4 groups: group 1 as the DMBA-positive control, group 2 was given *C.zedoaria* extract 1 week after the last DMBA administration, group 3 was given *C.zedoaria* extract 2 weeks prior the DMBA administration, group 4 was given *C.zedoaria* extract 3 weeks after the last DMBA administration. On a dose of 300 mg per kg of body weight, *Curcuma zedoaria* Rosc ethanol extract can restrain the growth of mammary cancer in female mice, as evidenced by the restrained CYP1A1 enzyme. In conclusion, *Curcuma zedoaria* Rosc extract is more appropriately used in the prevention of breast cancer, but can also be used as a therapeutic treatment of breast cancer.

Keywords : *Sprague dawley*, Dimethylbenz(a)antrasen, *Curcuma zedoaria* Rosc, Mammary cancer, CYP1A1

Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai oleh adanya pertumbuhan sel jaringan tubuh yang tidak normal dan tidak terkontrol. Sel terbentuk akibat terjadinya mutasi gen sehingga mengalami perubahan bentuk, ukuran maupun fungsi dari sel asalnya. Mutasi gen ini dipicu oleh suatu bahan kontaminan yang terdapat di lingkungan seperti bahan tambahan makanan, radioaktif, oksidan atau polutan yang menghasilkan senyawa karsinogen (Griffithset al., 1993).

Kasus kanker tampaknya juga terjadi pada hewan, khususnya anjing dan kucing. Angka kejadian kanker kelenjar mammae pada anjing betina menempati tempat kedua terbanyak setelah kanker kulit. Sumber informasi lain dari sebuah penelitian mengenai prevalensi kasus tumor kelenjar mammae pada anjing trah kecil yang dilakukan di Tokyo,

Jepang, menunjukkan bahwa prevalensi kasus tumor payudara mencapai 7,9 persen dari keseluruhan populasi anjing betina trah kecil di Tokyo. Lebih jauh lagi, dari hasil pemeriksaan histopatologi yang didapatkan, 93% tumor payudara tersebut bersifat maligna dan sisanya bersifat benigna (Hashimotoet al., 2002).

Sampai saat ini upaya yang dilakukan dalam menangani kanker pada manusia maupun hewan masih banyak menemui kendala yang mengakibatkan kurangnya keberhasilan dalam mencegah dan mengobati kanker. Sehingga tindakan kemopreventif lebih dipilih untuk menekan angka pertumbuhan kanker di dunia. Kemopreventif merupakan salah satu usaha dalam mencegah, membalikkan, menekan dan menunda terjadinya karsinogenesis melalui penggunaan bahan alam maupun agen farmakologi (Tamimi dkk., 2002; Tsao dkk., 2004; Russo dkk., 2005).

Agen kemopreventif dapat bertindak sebagai *blocking agent* yang mencegah senyawa reaktif untuk menempel pada target aksinya atau *suppressing agent* yang menghambat perkembangan proses neoplastik ke arah yang lebih berat (Wattenberg, 1993).

Penggunaan obatherbal kini lebih diminati oleh masyarakat karena minimnya efek samping yang ditimbulkan¹ dibanding obat yang terbuat dari bahan kimia. Pada dasarnya penanganan kanker melalui kemoterapi¹ dan dengan menggunakan obat herbal tidak jauh berbeda. Tanaman obat dengan sifat alamiahnya akan meningkatkan daya tahan tubuh penderita terutama sel yang berada di sekitar kanker (Farikha, 2008). Senyawa aktif tanaman obat juga akan meredakan keganasan racun-racun yang dikeluarkan sel kanker (anti toksik), menghambat pertumbuhan sel kanker (sitostatika), memutus pasokan zat makanan dan oksigen ke jaringan kanker deng¹ cara menghentikan aliran darah ke sel kanker. Selain alasan-alasan tersebut diatas, penggunaan obat herbal dalam menangani kanker merupakan cara pengobatan dengan biaya yang relatif murah (Heyne, 1987).

Curcumazedoaria atau yang lebih dikenal dengan temu putih menarik beberapa peneliti untuk eksplorasi bahan bioaktif dari tanaman tersebut terutama untuk mengetahui aktivitasnya sebagai obat anti kanker.² yang terkandung dalam rimpang temu putih ternyata bersifat anti neoplastik (merusak pembentukan ribosoma pada sel dan jaringan liar) dengan cara meningkatkan pembentukan jaringan fibroblas di sekeliling jaringan tumor/kanker, lalu membentuk lapisan limposit dalam sel/jaringan tumor/kanker dan membungkusnya, sehingga sel/jaringan tersebut tidak dapat berkembang, dan memudahkan untuk mengobati penyakit tersebut (Prakoso, 2007).

Kemampuan senyawa toksik dalam menyebabkan karsinogenesis ditentukan oleh proses metabolisme yang melibatkan enzim-enzim tubuh (Russo dkk, 2005). Salah satu senyawa yang dapat dimetabolisme menjadi senyawa toksik³ dalam tubuh adalah Dimetilbenz[a] antrasen. Senyawa 7,12-dimetilbenz[a]antrasen (DMBA) merupakan salah satu karsinogen kimiawi dan induktor aktivitas enzim mikrosomal hati paling poten dari golongan Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) (King, 2000). Karsinogen DMBA sangat efisien dalam menginduksi tumor

pada mamalia. Mekanisme bioaktivasi dan interaksinya dengan DNA mamalia juga telah banyak dipelajari (Weimeret al.,2000). Tasminatun dengan penelitiannya yang dilakukan tahun 2005 telah membuktikan bahwa senyawa DMBA mampu menginduksi terjadinya limfosarkoma pada hepar tikus betina galur *Sprague Dawley* (SD) yang diinduksi DMBA 20 mg/kgBB. DMBA sebagai inisiator pembentukan kanker payudara memerlukan aktivasi metabolik oleh enzim yang secara normal ada dalam tubuh dan merupakan³ bagian dari proses metabolisme xenobiotik fase I, mekanisme aktivasi DMBA melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP) isoform CYP1A1 dan atau peroksidase menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA yaitu terbentuknya Epokside Dehidrodiole dan kation radikal (Kubatka, 2002).

Berdasarkan latar belakang penelitian permasalahan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui manfaat tanaman obat rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria*) yang mempunyai khasiat sebagai anti kanker. Pengamatan difokuskan pada ekspresi dan aktivitas enzim Sitokrom P450 (CYP1A1) yang merupakan regulasi enzimatik yang dilibatkan dalam memperantarai mekanisme karsinogenesis.

Materi dan Metode Penelitian

Pengamatan preparat imunohistokimia ini dimulai pada bulan Februari 2012 di Laboratorium Patologi FKH UNAIR dan kandang hewan coba FKH Unair meliputi pemeliharaan hewan coba, percobaan karsinogenesis, pemberian ekstrak tanaman dan pengamatan karsinogenesis. Uji imunohistokimia untuk melihat ekspresi enzim CYP1A1 dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta.

Peralatan yang digunakan meliputi : kandang, seperangkat alat bedah, *steril disposable syringe*, microsprit injektor, alat gelas, pot salep, vortex, sonde, tube steril, labu takar, pipet tetes, timbangan gram elektrik, pH meter TOA HM-60S, ultra sentrifugator (Hitachi SCP 8²³), neraca elektrik (Shimadzu, tipe LS-6DT), dan alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium. Hewan²⁹ coba yang digunakan adalah 20 ekor tikus putih galur *Sprague dawley* betina umur 40 hari dengan¹⁵ berat badan rata-rata 60-70 gram.

Penelitian ini menggunakan tipe Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan menggunakan empat

perlakuan dengan lima ulangan. Pengelompokan hewan percobaan pada setiap kelompok perlakuan adalah sebagai berikut :

Kelompok I : Kelompok Kontrol Positif DMBA. Pada umur 40 hari tikus diberi DMBA 20 mg/kgBB dalam corn oil per oral frekuensi seminggu dua kali selama lima minggu. Kelompok ini tanpa diberi ekstrak.

Kelompok II : Kelompok Perlakuan pemberian ekstrak post pemberian DMBA terakhir .

Pada umur 40 hari tikus diberi DMBA 20 mg/kgBB dalam corn oil per oral frekuensi seminggu dua kali selama lima minggu, dan mulai minggu ke-6 diberikan ekstrak etanol *Curcuma zedoaria* 300 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5% per oral setiap hari selama 4 minggu

Kelompok III : Kelompok Perlakuan pemberian ekstrak pre 2 minggu pemberian DMBA.

Pada umur 40 hari tikus diberi ekstrak etanol *Curcuma zedoaria* dosis 300 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5% per oral, pemberian dilakukan setiap hari selama 4 minggu dan DMBA 20 mg/kgBB dalam corn oil per oral diberikan mulai minggu ke 2, pemberian dilakukan seminggu dua kali selama 5 minggu.

Kelompok IV : Kelompok Perlakuan pemberian ekstrak post 3 minggu pemberian DMBA.

Pada umur 40 hari tikus diberi DMBA 20 mg/kgBB dalam corn oil per oral frekuensi seminggu dua kali selama 5 minggu, dan pada minggu ke-9 diberikan ekstrak etanol *Curcuma zedoaria* 300 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5% per oral setiap hari selama 4 minggu.

Perhitungan ekspresi enzim CYP1A1 dilakukan melalui pengamatan mikroskopis pada preparat imunohistokimia organ hepar dimana tiap slide akan dilakukan pengamatan dengan tiga lapang pandang berbeda. Kemudian akan dihitung jumlah sel yang mengekspresikan enzim di sitoplasma pada minimal 100 sel pada tiap lapang pandang kemudian dirata-rata.

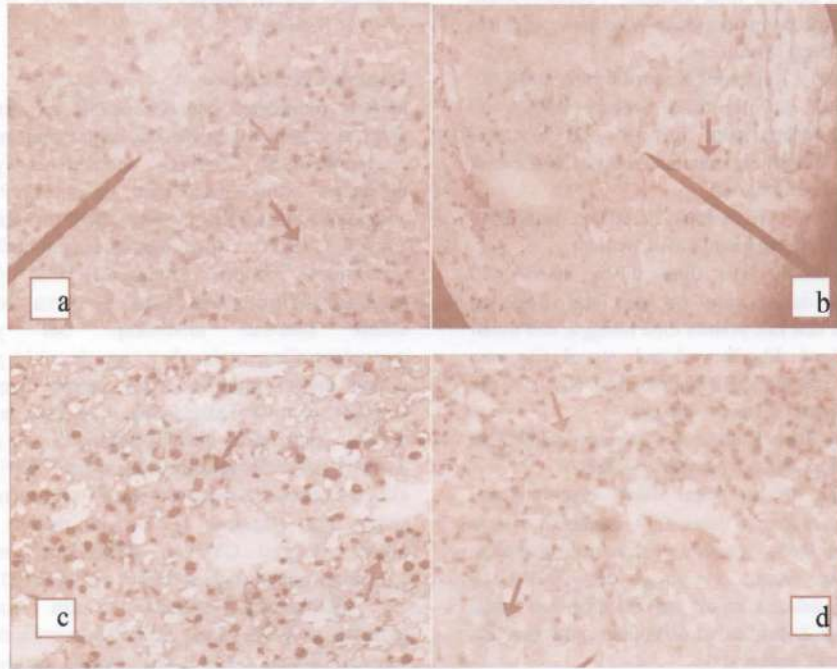
Digunakan ²⁵ del statistika parametrik dengan melakukan uji normalitas data dengan uji Kolmogorov-smirnov. Bila data ²⁴ terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji ANOVA (*Univariate Analysis of Variance*) satu arah dengan *post-hoc test* uji Duncan dengan taraf kepercayaan 95% untuk membandingkan ekspresi enzim CYP1A1 antar kelompok perlakuan. Uji statistik

dilakukan dengan bantuan perangkat lunak SPSS® 17.0 for Windows®.

Hasil dan Pembahasan

Metode pengecatan imunohistokimia mendeteksi ekspresi protein secara spesifik berdasarkan reaksi antigen-antibodi. Antibodi monoklonal yang digunakan untuk mendeteksi enzim CYP1A1 adalah antibodi CYPIA1 yang dapat mengenali antigen CYPIA1. Hasil reaksi antigen-antibodi divisualisasi dengan kromogen DAB (3,3-Diaminobenzidin) yang akan berwarna coklat dilihat dibawah mikroskop. Sel yang mengekspresikan enzim akan tampak coklat pada daerah sekitar sitoplasma sel karena ekspresi enzim tersebut yang aktif terlokalisasi pada daerah tersebut (tanda panah merah), sedangkan sel yang normal (tidak mengekspresikan enzim CYP1A1) akan berwarna biru pada sitoplasma selnya (tanda panah biru) (Gambar 1). Dengan metode ini, tingkat ekspresi CYP1A1 dinyatakan dengan jumlah sel yang mengekspresikan enzim CYP1A1.

Perhitungan statistic dengan Anova terhadap ekspresi enzim CYP1A1 menunjukkan bahwa F hitung 20,344 dan terdapat perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$) dari keempat kelompok perlakuan. Untuk melihat adanya perbedaan antara kelompok perlakuan dilakukan uji dengan *post-hoc test* Duncan. Pada *post-hoc test* Duncan ²⁷ ditunjukkan bahwa kelompok perlakuan kontrol positif DMBA tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan ekstrak post tiga minggu DMBA, tetapi berbeda nyata dengan kelompok perlakuan ekstrak post pemberian DMBA terakhir dan kelompok ekstrak pre dua minggu DMBA. Berdasarkan hasil pengamatan visual melalui penghitungan sel hepar tikus hewan coba dari masing-masing perlakuan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol temu putih mampu menekan ekspresi CYP1A1. Penekanan ekspresi enzim CYP1A1 ini terlihat disebabkan adanya perbedaan ekspresi CYP1A1 yang nyata ($P < 0,01$) antara kelompok perlakuan kontrol positif DMBA dengan kelompok perlakuan ekstrak pre pemberian DMBA dan kelompok perlakuan ekstrak post pemberian DMBA. Dimana rata-rata presentasi ekspresi enzim per 100 sel ($\bar{x} \pm SD$) pada kelompok perlakuan kontrol positif DMBA sebesar (73,15 \pm 4,70) sedangkan rata-rata presentasi ekspresi enzim per 100 sel ($\bar{x} \pm SD$)



Gambar 1. Hasil pengecatan imunohistokimia sel hepar tikus dengan antibodi CYP1A1 yang menunjukkan sel yang mengekspresikan enzim CYP1A1

Keterangan : Banyaknya sel yang mengekspresikan enzim CYP1A1 ditunjukkan dengan jumlah sel yang berwarna coklat pada sitoplasma selnya (tanda panah merah). Gambar di atas menunjukkan hepatosit tikus kelompok perlakuan: kontrol positif DMBA (a), ekstrak post DMBA terakhir(b), ekstrak pre dua minggu DMBA terakhir (c), ekstrak post tiga minggu DMBA terakhir (d) dengan perbesaran 40x lensa objektif.

pada kelompok perlakuan ekstrak post pemberian DMBA terakhir, kelompok perlakuan ekstrak pre dua minggu pemberian DMBA, kelompok perlakuan ekstrak post tiga minggu pemberian DMBA secara berturut-turut adalah $47,21 \pm 9,71$; $28,82 \pm 13,16$; $62,32 \pm 8,63$. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa kurkumin, salah satu senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang temu putih memiliki efek dalam menekan level CYP1A1 pada hepar dan paru (Garg *et al.* 2007). Hasil dari penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Oetari dkk. (1995) bahwa kurkumin dapat menjadi inhibitor enzim P450 1A1 yang potensial pada hepar tikus dengan yang diukur aktifitasnya melalui ethoxyresorufin deethylation (EROD) dalam -naphthoflavone (β NF).

Mekanisme penekanan ekspresi enzim CYP1A1 oleh kurkumin telah diteliti Garg dkk. (2007) yang menjelaskan bahwa kurkumin bekerja bukan dengan cara alterasi AhR melainkan secara signifikan menurunkan induksi AhR oleh PAH dimana pada proses induksi tersebut terjadi fosforilasi, translokasi nuklear dan ikatan dengan sekuen DNA yang selanjutnya menekan transaktivasi CYP1A1. Sebenarnya dalam keadaan normal (tanpa paparan senyawa karsinogenik) dalam tubuh, enzim CYP1A1 tetap diekspresikan oleh suatu promotor yang diasumsikan sebagai sebuah nukleosom yang diposisikan di dalam nukleosomal. Kumpulan nukleosomal tersebut hanya sedikit mengekspresikan CYP1A1 dikarenakan penekanan transkripsi secara berulang-ulang oleh nukleosom. Adanya paparan PAH pada sel

akan diikuti adanya ikatan heterodimer *aryl hydro receptor* (AhR) dengan *AhR nuclear translocator* (Arnt) dengan *enhancer* atau promotor yang mengakibatkan perubahan struktur kromatin dan promotor DNA akan lebih terakses dengan ikatan protein (AhR/Arnt). *Aryl hydrocarbon receptor* (Ahr) merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam metabolisme senyawa xenobiotik dalam tubuh (Chanas dkk. 2002). Mekanisme ikatan heterodimer AhR dengan Arnt diawali dengan adanya paparan PAH (DMBA) yang akan berdifusi ke dalam sel dan akan berikatan dengan AhR yang akan memediasi ikatan ligan, interaksi protein dengan DNA serta transaktivasi (Whitlock *et al.* 1995). Selanjutnya terjadi heterodimerisasi dengan Arnt yang memiliki fungsi serupa dengan AhR. Ikatan Ahr dengan Arnt dapat mengenali sekuen DNA yang spesifik dan berikatan dengan *xenobiotik responsive element* (XRE) yang selanjutnya mengaktifasi *upstream* target gen CYP1A1.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak *Curcuma zedoaria* dapat menghambat ekspresi enzim CYP1A1 pada tikus yang diinduksi DMBA dengan pola pemberian paling efektif *Curcuma zedoaria* dua minggu sebelum induksi DMBA

Daftar Pustaka

- Chanas, S. A., Q. Jiang, M. McMahon, G.K. McWalter, L. I. McLellan, C.R. Elcombe, C. J. Henderson, C. J. Wolf, G. J. Moffat, K. Itohs, M. Yamamoto, J. D. Hayes. 2002. Loss of The Nrf2 Transcription Factor Causes A³²arked Reduction In Constitutive and Inducible Expression of The Glutathione S-Transferase GSTA1, GSTA2, GSTM1, GSTM2, GSTM3, and GSTM4 Genes In The Liver Of Male and Female Mice, *Biochem J* 365: 405-416
- Farikha, J. 2008. Insidensi, Tumor Multiplicity, dan Ekspresi Protein p53 pada Mammæ Tikus Galur Sprague dawley Setelah Inisiasi Dimethylbenz(a)anthracene dengan Pemberian Gynuraprocumbens [SKRIPSI]. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga
- Garg, R., S. Gupta, G. Maru. 2008. Dietary curcumin modulates transcriptional regulator(s) of phase I and phase II enzymes in benzo(a)pyrene-treated mice: mechanism of its anti-initiating action. *Carcinogenesis Advance Access, Carcinogenesis*
- Hamid, I.S., Sugiyanto, Edy Meiyanto dan Sitarina Widyarini. 2009. Ekspresi CYP1A1 dan GSTµ hepatositirinduksi 7,12-dimetilbenz(a)antrasena dan pengaruh pemberian ekstrak etanolik Gynuraprocumbens.
- Hashimoto S., H. Yamamura, T. Sato, K. Kanayama and T. Sakai. 2002. Prevalence of Mammary Gland Tumor of Small Breed Dog in the Tokyo Metropolitan Area.
- Hayes, J.D., and D.J. Pulford. 1995. S-Transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprevention and drug resistance. *Biochem Mol Biol* 30(6) : 445-600.
- Heyne, K. 1987. Tanaman Berguna Indonesia, jilid II, cetakan pertama, diterjemahkan oleh Badan Litbang Departemen Kehutanan. Yayasan Sarana Wana Jaya, Jakarta, p. 1029.
- King, R.J.B. 2000. *Cancer Biology*, 2nd Ed., Pearson Education Limited, London.
- Kubatka, P., E. Ahlersova, I. Ahlers, B. Bojkova, K. Kalicka, E. Adamekova, M. Markova, Chamilova and M. Cermakov. 2002. Variability of Mammary Carcinogenesis Induction in Female Sprague Dawley and Wistar; Han Rats: the Effect of Season and Age. Institute of Animal Physiology, Safarik University, Slovak Republic. 51:663-640
- Oetari, S., M. Sudibyo, Commandeur, N. M. Jan, R. Samudri, Vermeulen and P. E. Nico. 1996. Effects of curcumin on cytochrome P450 and glutathione S-transferase activities in rat liver. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 51, Issue 1: 39-45
- Prakoso, B. 2007. Mari Sehat dengan Herbal, Temu Putih. Diambil dari (<http://sehat herbal.blogspot.com/2007/08/temu-putih-curcuma-zedoaria-rosc.html>)

- 15 Russo, M., I. Tedesco, G. Iacomino, R. Palumbo, G. Galano, G. L. and Russo. 2005. Dietary Phytochemicals in Chemoprevention of Cancer, *Curr. Med. Chem. - Immun., Endoc. and Metab. Agents*. 5: 61-72
- 28 Tamimi, R. M., P. 17 iou, H. Adami, D. Trichopoulo. 2002. Prospects For Chemoprevention of Cancer, *Journal of Internal Medicine*. 251 (4): 286- 300
- Tasminatun, S. 2005. Efek Antikarsinogenesis Ekstrak Etanolik Daun Gynura Procumbens (Lour.) Merr. Setelah Inisiasi Pada Kanker Payudara Tikus Terinduksi 7,12-Dimetil Benz(A)Antrasen (DMBA). Thesis Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- 11 Tsao, A. S., E. S. Kim and Waun Ki Hong. 2004. Chemoprevention of cancer, *CA Cancer J. Clin.* 54: 150-180
- 10 Wattenberg L.W. 1993. Prevention, Therapy and Basic Science and The Resolution of The Cancer Problem, *Cancer Res.* 53: 5890-5896
- Weimer, T. L., A. P. Reddy, U. Harttig, D. Alexander, S. C. Stamm, M. R. Miller, W. Baird, J.Hendricks, and G.Bailey. 2000. Influence of β -Naphthoflavone on 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene Metabolism, DNA Adduction, and Tumorigenicity in Rainbow Trout, *Toxicological Sciences*. 57, 217-228.
- Whitlock, JP. Jr.1995.Induction of cytochrome P4501A1.*Annu Rev PharmacolToxicol.* 39: 103-25.

Pemberian Ekstrak Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) Pre dan Post Inisiasi 7,12 Dimethylbenz(a)Antrasen (DMBA) pada Tikus Sprague Dawley terhadap Ekspresi Enzim CYP1A1

ORIGINALITY REPORT

22%

SIMILARITY INDEX

19%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	keladitikus.com Internet Source	3%
2	www.curzerif.com Internet Source	2%
3	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	1%
4	pt.slideshare.net Internet Source	1%
5	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	1%
6	www.wjgnet.com Internet Source	1%
7	mafiadoc.com Internet Source	1%
8	karyailmiah.unisba.ac.id Internet Source	1%

repository.unair.ac.id

9	Internet Source	1 %
10	www.db-thueringen.de Internet Source	1 %
11	koreascience.or.kr Internet Source	1 %
12	www.semanticscholar.org Internet Source	1 %
13	Submitted to iGroup Student Paper	1 %
14	teses.usp.br Internet Source	1 %
15	Shibu M Poulose. "Purification of citrus limonoids and their differential inhibitory effects on human cytochrome P450 enzymes", <i>Journal of the Science of Food and Agriculture</i> , 07/2007 Publication	1 %
16	www.scielo.br Internet Source	1 %
17	www.elibrary.it Internet Source	1 %
18	es.scribd.com Internet Source	<1 %

garuda.ristekbrin.go.id

19

Internet Source

<1 %

20

repository.unhas.ac.id

Internet Source

<1 %

21

123dok.com

Internet Source

<1 %

22

docobook.com

Internet Source

<1 %

23

moam.info

Internet Source

<1 %

24

Sri Nur Kholifah, Fitmawati Fitmawati.
"EFEKTIVITAS IMUNOMODULATOR EKSTRAK
DAUN MACANG (Mangifera Foetida L.)
TERHADAP SEL MAKROFAG TIKUS PUTIH
(Rattus norvegicus)", Jurnal Pendidikan
Matematika dan IPA, 2020

Publication

<1 %

25

pt.scribd.com

Internet Source

<1 %

26

repository.ump.ac.id

Internet Source

<1 %

27

Fitmawati Fitmawati, Titrawani Titrawani,
Welly Safitri. "STRUKTUR HISTOLOGI HATI
TIKUS PUTIH (Rattus norvegicus Berkenhout
1769) DENGAN PEMBERIAN RAMUAN
TRADISIONAL MASYARAKAT MELAYU LINGGA,

<1 %

KEPULAUAN RIAU", EKOTONIA: Jurnal
Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan
Mikrobiologi, 2019

Publication

28

Shannon Reagan-Shaw, Hasan Mukhtar, Nihal Ahmad. "Resveratrol Imparts Photoprotection of Normal Cells and Enhances the Efficacy of Radiation Therapy in Cancer Cells", Photochemistry and Photobiology, 2008

Publication

<1 %

29

backupccrc.wordpress.com

Internet Source

<1 %

30

id.123dok.com

Internet Source

<1 %

31

kenkyu-web.cin.nihon-u.ac.jp

Internet Source

<1 %

32

Leoncini, Emanuela <1972>(Hrelia, Silvana). "Alimenti Funzionali e Componenti Nutraceutici come Biomodulatori", Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 2011.

Publication

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

Pemberian Ekstrak Temu Putih (Curcuma zedoaria) Pre dan Post Inisiasi 7,12 Dimethylbenz(a)Antrasen (DMBA) pada Tikus Spraque Dawley terhadap Ekspresi Enzim CYP1A1

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6
