

2484

by Muna Nur

Submission date: 11-Dec-2023 08:40AM (UTC+0700)

Submission ID: 2212639173

File name: 2484-Masuk_reviewer.docx (326.02K)

Word count: 2618

Character count: 17333

STUDI *IN SILICO* GLIBENCLAMID SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER PADA INHIBITOR MAP2K1 DENGAN METODE REVERS DOCKING

in Silico Study of Glibenclamid as an Anticancer Drug Candidate on MAP2K1 Inhibitors Using the Revers Docking Method

Ahmad Gasya Afiansyah¹, Rudy Mardianto^{1*}, Nowananda Salmasfatah¹

¹Progam Studi Sarjana Farmasi Klinis dan Komunitas, Institut Teknologi Sains dan Kesehatan RS dr. Soepraoen Kesdaam V/BRW Malang, Indonesia
Email: rudymardianto@itsk-soepraoen.ac.id

ABSTRACT

The severity of side effects associated with anti-cancer drugs currently on the market includes potentially fatal side effects such as cardiotoxicity in the case of doxorubicin. This research aims to find new drug candidates that have low side effects. The research design used in this study is dry laboratory experimental research with *in silico* method, which will be carried out in August 2023 at the Chemistry Laboratory of the Institute of Technology, Science and Health RSUD DR. Soepraoen. *In silico* approaches are computational methods for discovering new drug candidates. The ligands glibenclamide and doxorubicin were obtained from the PubChem database, and the target protein MAP2K1, obtained from the SwissModel database, served as the receptor. In this study, ligands and proteins were prepared using the PyMOL device, and the docking results obtained from the PyRx device were binding affinity values. The binding affinity between the protein and glibenclamide and doxorubicin was 9.9 Å and 8.8 Å, respectively, the docking results were visualized using PyMOL. The compounds bind glibenclamide less tightly than those that bind doxorubicin, but they still interact strongly with the MAP2K1 protein; PLIP can be used to visualize the effects of these interactions. According to research findings, glibenclamide compounds have good interactions with the MAP2K1 protein, which could make them promising targets for future cancer drugs. To validate these findings, more biochemical, *in vivo*, and *in vitro* studies are needed.

Key words: Cancer, Glibenclamide, *In Silico*, MAP2K1.

ABSTRAK

Tingkat keparahan efek samping yang terkait dengan obat antikanker yang saat ini beredar di pasaran termasuk efek samping yang berpotensi fatal seperti kardi toksisitas pada kasus dokxorubisin. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat obat baru yang memiliki efek samping rendah. Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian eksperimental Laboratorium kering dengan metode *in silico*, yang dilaksanakan pada bulan Agustus tahun 2023 bertempat di Laboratorium Kimia Institut Teknologi, Sains dan Kesehatan RS DR. Soepraoen. Pendekatan *in silico* adalah metode komputasi untuk menemukan kandidat obat baru. Ligan glibenclamide dan doxorubicin diperoleh dari database PubChem, dan protein target MAP2K1, yang diperoleh dari database SwissModel, berfungsi sebagai reseptor. Pada penelitian ini ligan dan protein dipreparasi menggunakan alat PyMOL, dan hasil docking yang diperoleh dari alat PyRx berupa nilai afinitas pengikatan. Afinitas pengikatan antara protein dengan glibenclamide dan doxorubicin masing-masing adalah -9,9 kkal/mol dan -8,8 kkal/mol, hasil docking divisualisasikan menggunakan PyMOL. Senyawa tersebut mengikat glibenklamode kurang erat dibandingkan senyawa yang mengikat doxorubicin, tetapi masih berinteraksi kuat dengan protein MAP2K1. PLIP dapat digunakan untuk memvisualisasikan efek interaksi ini. Menurut temuan penelitian, senyawa glibenklamid

memiliki interaksi yang baik dengan protein MAP2K1, sehingga menjadikannya target yang menjanjikan untuk obat kanker di masa depan. Untuk memvalidasi temuan ini, diperlukan lebih banyak penelitian biokimia, in vivo, dan in vitro.

Kata kunci: Kanker, Glibenclamide, *In Silico*, MAP2K1.

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang menyerang hampir seluruh organ tubuh secara tidak normal atau tumbuh tidak terkendali. Angka kejadian kanker di dunia pada tahun 2020 sebanyak 19,9 juta orang. Salah satu obat antikanker yang memiliki efek samping tinggi salah satunya adalah doksorubisin.¹ *Doxorubicin* merupakan agen antineoplastik yang bekerja menghambat enzim DNA topoisomerase II.² Penghambatan enzim DNA topoisomerase II dianggap sebagai pemicu kardiotoxikitas akibat antrasiklin yang menyebabkan gangguan jantung. Induksi *doxorubicin* melibatkan gagal jantung koroner pada dosis di atas 250 Mg.³ Diantaranya adalah berbagai jenis kanker yang terjadi pada pria dan wanita. Seperti kanker paru-paru, kanker payudara, kanker prostat, dan sebagainya.⁴

Biaya terapi pengobatan kanker yang terlalu tinggi saat ini memotivasi para peneliti untuk mengeksplorasi pilihan terapi kanker yang lebih hemat biaya dengan menggunakan teknologi seperti *molecular docking*, atau metode komputasi yang menggabungkan ligan dengan reseptor. *Molecular docking* adalah teknik yang menggambarkan orientasi yang disukai dari satu molekul ke molekul kedua, ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil dengan konformasi dan orientasi ligan dan protein yang paling tepat. *Molekuler docking* menunjukkan pengikatan ligan ke reseptor atau protein target. *Molecular docking* digunakan untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan kandidat obat baru yang memiliki kemampuan untuk mengikat protein yang sama.⁵

Glibenclamide telah ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya untuk berinteraksi dengan DNA dan memiliki aktivitas proliferasi.⁶ Pada penelitian ini melaporkan skrining virtual glibenclamide sebagai kandidat obat antikanker dengan *doxorubicin* sebagai kontrol positif. Saat mengidentifikasi target protein yang dapat diikat oleh glibenclamide, salah satunya berupa protein MAPK2K1 atau protein kinase (protein kanker).⁷ Proliferasi dan apoptosis adalah target untuk inhibitor *mitogen activated protein kinase* (MAPK). MAPK terdiri dari tiga jalur, yaitu *extracellular signal regulated kinase* (ERK), *Jun Kinase* (JNK/SARK) dan p38 MAPK.^{8,9,10}

Skrining virtual didasarkan pada struktur 3D makromolekul target untuk mengidentifikasi kemungkinan pengikatan ke target dalam bentuk protein.⁵ Proses ini dimulai dengan melibatkan persiapan protein target dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami. Selanjutnya, ligan glibenclamide dan *doxorubicin* adalah ligan uji terhadap target protein MAP2K1. Hal ini dapat dibuktikan bahwa ligan dan protein target berinteraksi dan menghasilkan interaksi antara ligan dan protein selanjutnya dianalisis menggunakan *software* Pyrx digunakan untuk skrining virtual antara ligan dan protein target. Untuk mengetahui jenis ikatan, interaksi, dan afinitas pengikatan protein-ligan *docking*.¹¹

Untuk menentukan apakah suatu senyawa dapat mengikat target dalam bentuk protein, skrining virtual melibatkan berbagai konfigurasi molekuler. Jenis skrining virtual ini didasarkan pada struktur tiga dimensi makromolekul target. Proses ini dimulai dengan farmakologi komputasi, juga

disebut sebagai penelitian *in silico* atau terapi komputasi, yang merupakan bidang yang berkembang pesat yang melibatkan penciptaan metode berbasis perangkat lunak untuk mengumpulkan, menganalisis, dan menggabungkan data biologis dan medis dari berbagai sumber. Lebih khusus lagi, ini menjelaskan bagaimana data ini digunakan untuk membuat simulasi atau model komputer yang memberikan prediksi, menghasilkan hipotesis, dan akhirnya mengarah pada penemuan atau peningkatan dalam terapi pengobatan.¹² Penelitian ini bertujuan untuk mempercepat tahapan suatu penemuan obat yang mungkin biasa dilakukan dalam waktu berpuluh-puluh tahun untuk mendapat obat baru yang aman dan memiliki efek terapi baik.

METODE

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium kering dengan metode *in silico*, yang dilaksanakan pada bulan Agustus tahun 2023 bertempat di Laboratorium Kimia Institut Teknologi, Sains dan Kesehatan RS DR. Soepraoen.⁸

Satu set komputer yang digunakan dalam penelitian ini memiliki spesifikasi berikut: Processor Intel(R) Core(TM) i5-3470S2 @2.90GHz (2 CPU), RAM 8GB, dan harddisk 500GB; perangkat lunak: Windows 10 Pro 64-bit (OS build 19044.3086), PyMOL v.1.7, PyRx v1.0, PLIP v.2.3.0, dan BIOVIA Discovery Studio.

Preparasi Protein

Protein yang digunakan dalam penelitian ini berupa protein MAP2K1, memiliki struktur 3D yang diperoleh dari SWISS-MODEL (<http://swissmodel.expasy.org/>), dan Pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) menyediakan struktur ligan untuk *doxorubicin* (PubChem CID: 31703) dan *glibenclamide* (PubChem CID: 3488). Menggunakan perangkat PyMOL,

molekul air, ligan asli, dan molekul lain yang terhubung dihilangkan.

Skrining Virtual Antara Ligan Dan Protein

Struktur 3D *glibenclamide* diekspor sebagai file PDB dan digunakan untuk analisis *docking* yang lebih menyeluruh dari interaksi ligan-protein di PyRx. Menggunakan *OpenBabel*, protein MAP2K1 diminimalkan ukurannya dan dikonversi ke format pdqt. *Docking* antara ligan dan protein menghasilkan beberapa model, yang menghasilkan beberapa afinitas ikatan antar ligan-protein.

Visualisasi Hasil Docking

Hasil *docking* antara *doxorubicin* dan ligan *glibenclamide* terhadap protein MAP2K1 divisualisasikan menggunakan software PyMOL. Visualisasi yang dihasilkan menunjukkan bagaimana bentuk ikatan yang dihasilkan setelah melakukan *docking* ligan dengan protein.

1 Analisis Data

Hasil molecular docking pada ¹isi ikatan termasuk hasil visualisasi nilai scoring energi bebas ikatan yang paling dekat dengan protein MAP2K1 pada kanker. Nilai ikatan-ikatan antara ligan dan protein target memiliki nilai ikatan paling negatif. Kemudian, data dianalisis secara deskriptif kualitatif dengan membandingkan hasil dari masing-masing interaksi ligan dengan protein.

HASIL

Berdasarkan data yang diperoleh melalui berbagai software dapat dibuktikan bahwa ligan *glibenclamide* memiliki binding affinity yang lebih negatif yaitu sebesar 9,9 kkal/mol dibandingkan ligan pembanding, ligan *doxorubicin* yaitu sebesar 8,8 kkal/mol.

Interaksi Dengan Protein MAP2K1

Hasil interaksi didapatkan dengan menggunakan PyRx, penyaringan

virtual mengungkapkan berbagai interaksi, jenis ikatan, dan *binding affinity* antara protein MAP2K1 (MEK1) terhadap ligan glibenclamide dan *doxorubicin*. Temuan berikut diperoleh

dari analisis menggunakan *webserver* PLIP dapat diketahui Interaksi antara hidrogen dan residu asam amino Tabel 1.

Tabel 1. Ikatan Hidrogen Antara MAP2K1 Dengan Glibenklamid

Residu asam amino	Posisi	Rantai	Jarak ikatan
ASN	82	B	3,18
GLY	83	B	2,95
LYS	101	B	4,00
LYS	196	B	3,70

Berdasarkan Table 1. menampilkan hasil interaksi antara ligan glibenclamide dan protein MAP2K1. Interaksi yang dihasilkan berupa interaksi hidrogen dengan residu asam amino MAP2K1 terdapat pada rantai B dan memiliki 4 interaksi, diantaranya berinteraksi dengan residu asam amino ASN82, GLY83, LYS101, dan LYS196. Hal ini menunjukkan bahwa ligan

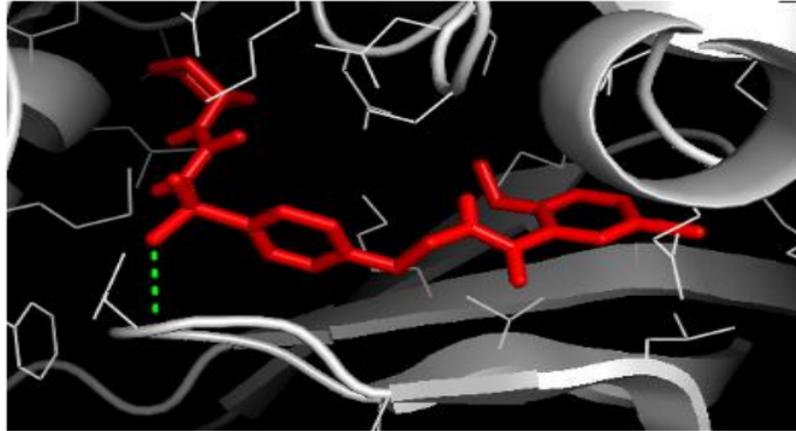
glibenclamide dapat berikatan dengan protein kanker, yang umumnya glibenclamide digunakan sebagai terapi diabetes melitus. Dari sisi pengikatan ligan glibenclamide memiliki jarak ikatan paling dekat pada pengikatan residu asam amino GLY sebesar 2,95Å, dan membentuk ikatan *hydrigen*.

Tabel 2. Ikatan Hidrogen Antara MAP2K1 Dengan Doxorubicin

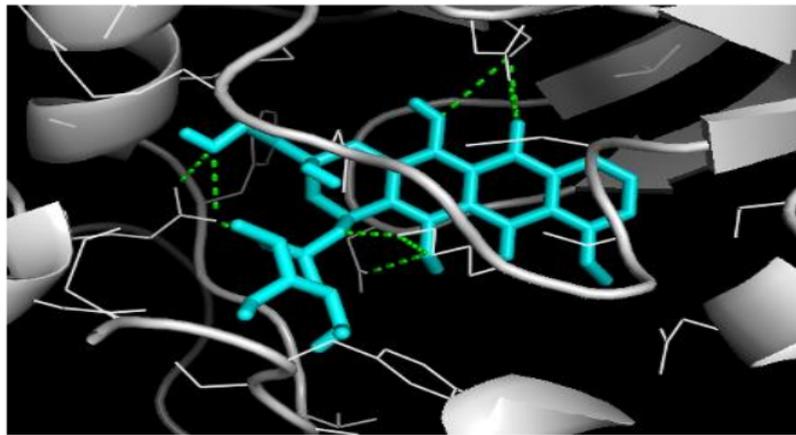
Residu asam amino	Posisi	Rantai	Jarak ikatan
ASN	82	B	2,73
LYS	101	B	2,50
ASP	194	B	3,27
LYS	196	B	3,95
ARG	222	B	3,23

Pada Tabel 2. hasil interaksi kontrol positif *doxorubicin*, yang digunakan sebagai pembanding memiliki lebih banyak ikatan hidrogen terhadap protein MAP2K1, diantaranya pada ASN82, LYS101, ASP194, LYS196, dan

ARG222. Pada ikatan yang dihasilkan, interaksi antara ligan *doxorubicin* dengan protein MAP2K1 yang paling dekat terdapat pada residu asam amino LYS yaitu sebesar 2,50Å



A

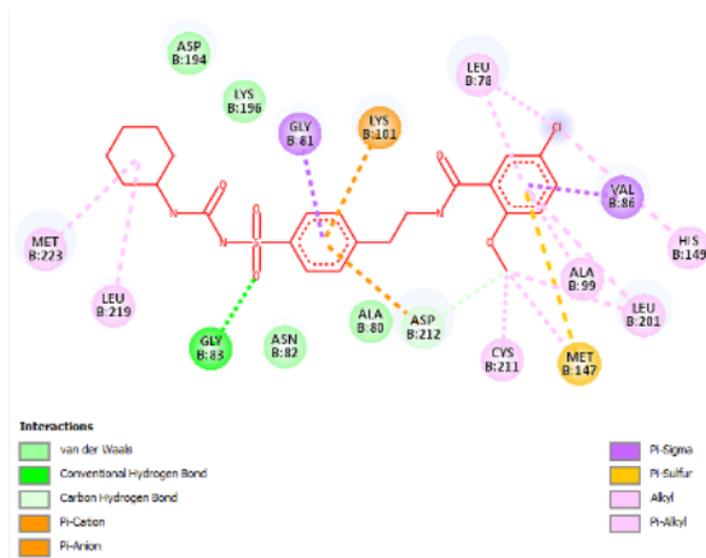


B

Gambar 1 . Visualisasi Hasil *Docking* Ligan Glibenklamid (A) Dan Dokсорubisin (B) Dengan Protein MAP2K1 (MEK1).

Pada gambar 1. visualisasi hasil *docking* yang dilakukan pada *software* PyMOL membentuk ikatan hidrogen antara ligan glibenclamide (gambar1A) dan *doxorubicin* (gambar1B) dengan protein MAP2K1, dari hasil *docking*

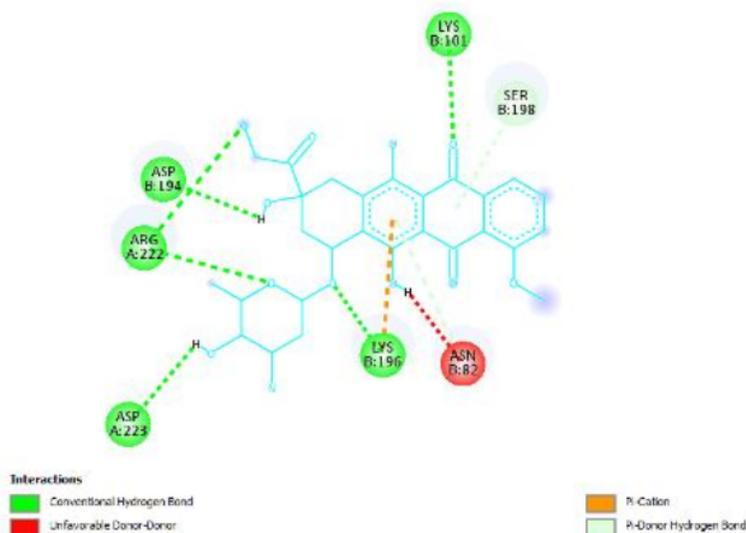
doxorubicin memiliki beberapa ikatan hidrogen yang terbentuk, sedangkan pada ligan glibenclamide memiliki satu ikatan hidrogen yang kuat. Hal ini ditunjukkan pada sisi pengikatan yang berupa garis hijau putus-putus.



5 **Gambar 2. Visualisasi 2D Hasil Docking Antara Ligan Glibenclamide Dengan Protein MAP2K1**

5 Berdasarkan gambar 2. visualisasi 2D antara ligan glibenclamide dengan protein MAP2K1 yang didapat melalui software *BIOVIA discovery studio* terbentuk beberapa jenis ikatan

diantaranya ikatan *van der waals*, ikatan hidrogen, ikatan hidrogen karbon, dan beberapa ikatan dengan gugus alkil. Ikatan hidrogen yang terbentuk terdapat pada GLY 83 yang berwarna hijau.



5 **Gambar 3. Visualisasi 2D Hasil Docking Antara Doxorubicin Dengan Protein MAP2K1**

Berdasarkan ⁵ gambar 3. visualisasi 2D antara ligan glibenclamide dengan protein MAP2K1 yang didapat melalui software *BIOVIA discovery studio* terbentuk hanya ikatan hidrogen pada

residu asam amino LYS101, ASP194, LYS196, ARG222, dan ASN82 yang juga merupakan ikatan hidrogen sebagai pendonor ikatan hidrogen.

Tabel 3. Perbandingan Binding Affinity Antara Glibenclamide Dan Doxorubicin

senyawa	CID	Binding affinity	sumber
Glibenclamide	3488	-9,9	PubChem
Doxorubicin	31703	-8,8	

Data yang ditampilkan dalam Tabel 3. didapatkan melalui software PyRx berupa data *excel* yang memiliki 9 model jenis ikatan. pada table 3. merupakan nilai *binding affinity* yang paling negatif antara interaksi ligan glibenclamide dan *doxorubicin* dengan protein MAP2K1.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium kering dengan metode *in silico* atau *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi konformasi molekul kecil, protein lain, dan molekul asam nukleat (DNA atau RNA).¹³

Berdasarkan data yang diperoleh melalui berbagai software dapat dibuktikan bahwa ligan glibenclamide dapat berikatan dengan protein target kanker berupa protein MAP2K1. Protein MAP2K1 merupakan salah satu jalur pensinyalan apoptosis.

Jalur RAS/*mitogen-activated protein kinase* (MAPK), pada jalur protein RAS, mengandung *guanosin trifosfat* (GTP), yang berinteraksi langsung dengan molekul efektor dalam beberapa jalur pensinyalan. Efektor pertama yang ditemukan adalah Raf1. Analisis biokimia selanjutnya menunjukkan, bersama dengan anggota keluarga terkait RafA dan RafB, memainkan peran penting dalam transduksi sinyal ke MEK1 dan ERK kinase dari protein

RAS yang terikat membran dan bermuatan GTP.⁷

Jalur MAP2K1 sangat penting dalam perkembangan kanker manusia. Banyak komponen itu telah diidentifikasi sebagai onkogen, dan hiperaktif dalam berbagai tumor. Karena temuan ini, banyak yang berminat dalam menggunakan jalur ini sebagai target pengobatan kanker.¹⁴

Hasil *docking* antara senyawa glibenklamid dengan protein MAP2K1 menunjukkan beberapa jenis ikatan, yang paling kuat adalah ikatan hidrogen (Gambar 1). Pada hasil pengukuran senyawa glibenclamide dan *doxorubicin* masing-masing memiliki kesamaan ikatan hidrogen pada residu asam amino ASN rantai 82B yang memiliki jarak ikatan hidrogen berturut-turut sejauh 3,14Å dan 2,75Å. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa glibenclamide memiliki kesamaan berikatan dengan residu asam amino ASN pada rantai 82B.

Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik merupakan manifestasi dari interaksi hasil visualisasi pada jarak <5Å. Ikatan hidrogen adalah interaksi atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom yang elektronegatif, seperti flour (F), nitrogen (N), atau oksigen (O).¹⁵ Residu asam amino GLY 83B pada ligan glibenklamid membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor MAP2K1. Perbandingan dengan *doxorubicin* sebagai kontrol positif dengan energi

ikatan terendah (ΔG), menunjukkan pembentukan ikatan hidrogen pada residu LYS 101B (Gambar 2).

Senyawa *doxorubicin* hasil *molecular docking* dengan MAP2K1 merupakan antineoplastik yang digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, dengan inhibitor enzim DNA topoisomerase II. Sedangkan *doxorubicin* dianggap sebagai pemicu kardiotoxicitas akibat antrasiklin penyebab gangguan pada jantung, induksi *doxorubicin* membuat gagal jantung koroner.³ Oleh karena itu, diperlukan obat-obatan yang memiliki efek samping yang aman dan efek terapeutik yang sama.

SIMPULAN

Senyawa glibenclamide yang didapatkan pada database pubchem memiliki potensi sebagai kandidat obat baru terapi kanker. Binding affinity yang didapatkan melalui *molecular docking* didapatkan nilai yang tidak beda jauh dan masih lebih rendah dari 5Å begitu juga *doxorubicin*. hal ini dapat dikatakan bahwa, glibenclamide yang seharusnya digunakan sebagai obat diabetes bisa menjadi kandidat obat kanker dimana *doxorubicin* yang sebagai kemoterapi kanker memiliki efek kardiotoxicitas pada jantung akibat antrasiklin. Untuk membuktikan bahwa glibenclamide dapat digunakan sebagai terapi kanker, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui kestabilan ikatan antara ligan dan protein melalui uji in vitro, in vivo, dan biokimia.

DAFTAR RUJUKAN

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2021;139:111708. doi:10.1016/j.biopha.2021.111708
3. Sebayang ANO. Efek Kardiotoxicik Obat Kemoterapi Doxorubicin. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia.* 2021;7(1):1-5. doi:10.53366/jimki.v7i1.387
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
5. Li X, Zhang XX, Lin YX, Xu XM, Li L, Yang JB. Virtual Screening Based on Ensemble Docking Targeting Wild-Type p53 for Anticancer Drug Discovery. *Chem Biodivers.* 2019;16(7). doi:10.1002/cbdv.201900170
6. Subramaniam N, Arumugam S, Ezthupurakkal PB, et al. Unveiling anticancer potential of glibenclamide: Its synergistic cytotoxicity with doxorubicin on cancer cells. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;154:294-301. doi:10.1016/j.jpba.2018.03.025
7. KEGG pathway. Published 2023. <https://www.genome.jp/pathway/hsa04010+N01592>.
8. Soleimani A, Rahmani F, Saeedi N, et al. The potential role of regulatory microRNAs of RAS/MAPK signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *J*

- Cell Biochem.* 2019;120(12):19245-19253. doi:10.1002/jcb.29268
9. Hashemzadeh S, Ramezani F, Rafii-Tabar H. Study of Molecular Mechanism of the Interaction Between MEK1/2 and Trametinib with Docking and Molecular Dynamic Simulation. *Interdiscip Sci.* 2019;11(1):115-124. doi:10.1007/s12539-018-0305-4
10. Rezatabar S, Karimian A, Rameshknia V, et al. RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14951-14965. doi:10.1002/jcp.28334
11. Salmasfattah N, Nurulita NA, Dhiani BA. Virtual Screening on Molecules Targeting the Interaction Between Estrogen Receptor Beta and Murine Double Minute 2. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.* 2023;13(3):184. doi:10.14499/indonesianjcanchemoprev13iss3pp184-194
12. Tao X, Huang Y, Wang C, et al. Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *Int J Food Sci Technol.* 2020;55(1):33-45. doi:10.1111/ijfs.14325
13. Dias R, de Azevedo Jr. W. Molecular Docking Algorithms. *Curr Drug Targets.* 2008;9(12):1040-1047. doi:10.2174/138945008786949432
14. Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: Promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(12):928-942. doi:10.1038/nrd4281
15. Arwansyah A, Ambarsari L, Sumaryada TI. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry.* 2014;1(1):11-19. doi:10.29244/cb.1.1.11-19

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	journal2.um.ac.id Internet Source	2%
2	Kevvy Buana Ibrahim, Fendi Yoga Wardana, Bagus Dadang Prasetyo, Meyrika Dwi Puspitasari. "UJI KADAR VITAMIN C DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI FRAKSI KULIT BUAH MELINJO (Gnetum gnemon L)", JURNAL RISET KESEHATAN POLTEKKES DEPKES BANDUNG, 2023 Publication	1%
3	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	1%
4	digilib.unimed.ac.id Internet Source	1%
5	bimfi.e-journal.id Internet Source	1%
6	Meyrika Dwi Puspitasari, Fendi Yoga Wardana, Ratih Tyas Widara, Kevvy Buana Ibrahim. "UJI ANTIBAKTERI FRAKSI DAUN CIPLUKAN (Physalis angulata L.) TERHADAP	1%

BAKTERI Staphylococcus aureus DAN Escherichia coli", JURNAL RISET KESEHATAN POLTEKKES DEPKES BANDUNG, 2023

Publication

7

Submitted to Universitas Islam Indonesia

Student Paper

1 %

8

Submitted to Universitas Brawijaya

Student Paper

1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 15 words

Exclude bibliography On