

Seledri (*Apium graveolens* L) sebagai Agen Kemopreventif bagi Kanker

By Asep Sukohar

Seledri (*Apium graveolens L*) sebagai Agen Kemopreventif bagi Kanker

Asep Sukohar¹, Ria Arisandi²

¹Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker adalah penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian di dunia. Saat ini, terapi pengobatan kanker masih berupa kemoterapi dengan obat-obatan kimia dalam jangka waktu panjang. Penggunaan obat-obatan tersebut memiliki efek samping dan biaya yang relatif mahal. Sehingga dibutuhkan pendekatan terapi baru untuk kanker yaitu menggunakan tanaman herbal sebagai agen kemopreventif. Agen kemopreventif memiliki arti sebagai zat yang mencegah perkembangan sel kanker. Seledri (*Apium graveolans*) adalah tanaman herbal yang banyak digunakan sebagai obat antihipertensi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa seledri mempunyai zat aktif yang berperan sebagai antikanker. Zat tersebut diantaranya adalah apigenin dan phtalide. Zat aktif dalam seledri terbukti dapat menginduksi apoptosis sel kanker dan menghentikan siklus sel kanker sehingga perkembangannya dapat terhambat. Hal ini menunjukkan bahwa seledri dapat dimanfaatkan sebagai agen kemopreventif untuk kanker yang berperan mencegah perkembangan sel kanker.

Kata kunci : antikanker, apigenin, kemopreventif, phtalide, seledri

Celery (*Apium graveolens L*) as Chemopreventive Agent for Cancer

Abstract

Cancer is a disease that causes the most deaths in the world. Currently, the treatment of cancer is still chemotherapy with chemical drugs in the long term. The use of these drugs has side effects and the cost is relatively expensive. So it takes a new approach to cancer therapy that is use herbs as a chemo preventive agent. Chemo preventive agent has a meaning as a substance that prevents the development of cancer cells. Celery (*Apium graveolans*) is a herb that is widely used as an anti-hypertensive drugs. Recent research shows that celery contains active compounds which act as anticancer. These substances include apigenin and phtalide. The active substance in celery shown to induce apoptosis of cancer cells and stops cancer cell cycle so that development can be inhibited. This shows that celery can be used as a cancer chemo preventive agent that acts to prevent the development of cancer cells.

Keywords : anticancer, apigenin, celery, chemopreventive, phtalide

Korespondensi: Ria arisandi. Alamat Jl. Ryacudu Gg. perintis 1.No.21, Sukarame, Bandar Lampung, HP 08117251812, e-mail arisandi.riaa@gmail.com

5 Pendahuluan

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya. Secara nasional, prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang.¹

Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Dalam perkembangannya, sel-sel kanker ini dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian. Kanker sering dikenal oleh masyarakat sebagai tumor, padahal

tidak semua tumor adalah kanker.² Tumor dibagi dalam 2 golongan, yaitu secara kolektif disebut kanker.³

Kanker telah menjadi beban kesehatan utama bagi masyarakat dan perawatan utama untuk kanker masih terdiri atas operasi, kemoterapi, terapi radiasi dan imunoterapi. Namun, efek samping yang berbahaya dari obat kanker dan radiasi masih menjadi ancaman bagi penderita kanker, sedangkan tidak semua pasien kanker dapat disembuhkan dengan operasi. Kemoprevensi kanker adalah pendekatan terbaru yang berkembang pesat dengan menggunakan bahan alami atau agen sintesis untuk mencegah, menghambat atau membalikkan tumorigenesis serta menekan perkembangan kanker yang invasif.⁴

Untuk mendukung pendekatan tersebut, para peneliti banyak melakukan penelitian pada tanaman yang diduga memiliki efek antikanker. Tanaman yang dipercaya memiliki efek antikanker salah satunya adalah seledri.⁵⁻⁶

Seledri berasal dari daerah subtropik Eropa dan Asia, yang ditemukan pada ketinggian 900 m di atas permukaan laut. Di Indonesia daerah yang banyak ditanami seledri antara lain Cipanas, Pangalengan, dan Bandungan.⁷

Pada awalnya seledri dikenal sebagai bahan pelengkap sayuran. Namun, berdasarkan hasil analisis secara farmakologis ditemukan bahwa hampir semua bagian dari tumbuhan tersebut memiliki khasiat sebagai obat. Akar seledri berkhasiat sebagai diuretik dan skomakik. Biji dan buahnya berkhasiat sebagai antispasmodik, menurunkan kadar asam urat darah, antirematik, karminatif, afrodisiak, dan sedatif. Seledri juga bermanfaat untuk menurunkan tekanan darah (hipotensif), pembersih darah, memperbaiki fungsi hormon yang terganggu, dan mengeluarkan asam urat yang tinggi.⁷ Setelah diteliti lebih lanjut, seledri juga berperan sebagai antikanker.⁵⁻⁶

Hal tersebut, akan dibahas lebih lanjut mengenai peranan seledri sebagai agen kemopreventif untuk penyakit kanker.

Isi **7**

Seledri dikenal dengan nama ilmiah *Apium graveolans* linn. Seledri merupakan tanaman herbal yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat hipertensi.⁸ Berdasarkan bentuk (habitus) pohonnya tanaman seledri dapat dibagi menjadi tiga golongan, yaitu seledri daun, seledri potong, dan seledri umbi. Seledri daun (*A. graveolus* l.var.*secalinum alef*) merupakan seledri yang banyak ditanam di Indonesia.⁷

13

Tabel 1: Klasifikasi *Apium graveolens*⁶

Kingdom	Plantae
Phylum	Spermatophytes
Class	Mangnolisida
Order	Apicesdes
Family	Apiceae
Genus	Apium
Species	<i>A.graveolens</i>

4

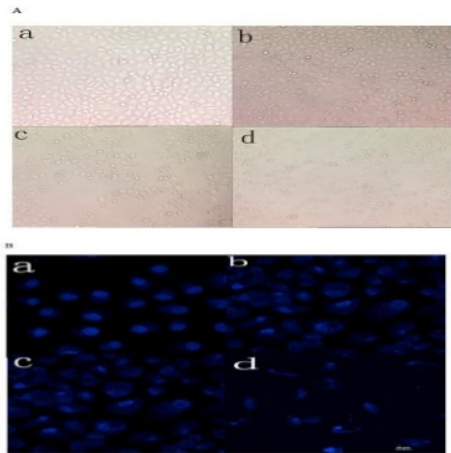
6

Seledri dapat tumbuh tinggi hingga 60-90cm. Batangnya bercabang dan bergerigi. Daun berbentuk bulat telur terdiri atas tiga lobus dengan panjang 2-4,5cm. Daun seledri berwarna hijau tua, licin, berbentuk baji, dengan pinggir bergerigi, terletak pada kedua sisi tangkai yang berseberangan. Bunganya kecil dan berwarna abu-abu putih yang merekah dari bulan Juli hingga November.^{6,8}

Pada analisis pendahuluan fitokimia mengungkapkan adanya karbohidrat, flavonoid, alkaloid, steroid dan glikosida dalam ekstrak metanol biji seledri. Seledri mengandung *phenols* dan *furocoumarins*. *Furocoumarins* terdiri atas celerin, bergapten, apiumoside, apiumetin, apigravrin, osthenol, isopimpinellin, isoimperatorin, celereoside, and 5 and 8-hydroxy methoxypsoralen. Phenols (155.41-177.23mg/100g) terdiri atas graveobioside A and B, flavanoids (apiin, apigenin), isoquercitrin, tannins (3.89-4.39 mg/100 g) dan *phytic acid* (19.85-22.05mg/g). Biji seledri, batang dan daun (2,5-3,5%) mengandung minyak atsiri, alkohol seskui-terpen (1-3%) dan asam lemak, senyawa yang diisolasi terdiri atas selenine (10-15%), limonene (60%), β -pinene, camphene, simen, limonen, α -thuyene, α -pinene, β -phellendrene, p-cymene, γ -terpinene, sabinene terpinolene, myristicic, miristat, linoleat, petroselinic, palmitoleat, palmitat, oleat, miristoleat, asam stearat, santalol, β -eudesmol, α -eudesmol, sedanenolide, 3-n-butyl phthalide dan phthalide. Akar seledri juga mengandung Methoxsalen (8-methoxypsoralen), 5-methoxypsoralen dan profilin alergen (Apg1).⁹

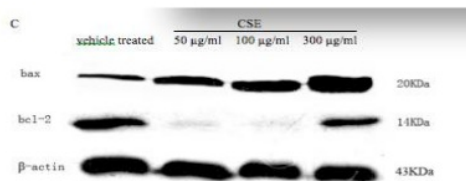
Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa ekstrak biji seledri dapat menghambat pertumbuhan sejumlah sel kanker termasuk sel limfoblastik leukemia CEM-C7H2. Menurut Momin *et al* dan Sultana *et al*, efek antikanker seledri disebabkan kandungan phthalide di biji seledri.⁵

Penelitian serupa dilakukan oleh Gao L *et al* mengenai mekanisme biji seledri memicu apoptosis pada sel kanker gaster BGC-823. Pada penelitian tersebut sel kanker diberikan ekstraksi biji seledri (EBS) selama 24 jam dengan dosis ekstrak 50 μ g/ml, 100 μ g/ml, dan 300 μ g/ml.¹⁰



Gambar 1. Penghambatan EBS terhadap sel BGC – 823 selama 24 jam.

Pada percobaan pemberian EBS terhadap sel BGC-823 menunjukkan adanya gambaran penyusutan sitoplasma baik terpisah dari satu sama lain, melayang di bagian medium, atau menjadi terdistorsi dan kabur di bawah fase kontras mikroskop. Sitoplasma semakin rusak dengan peningkatan kadar EBS serta terdapat *chromatin condensation* dan ditemukan badan apoptosis terhadap sel BGC yang diterapi EBS.¹⁰



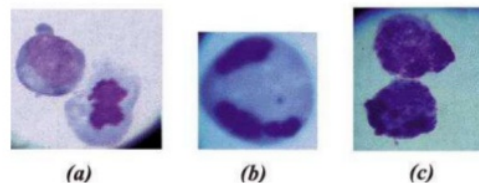
Gambar 2. Analisis western blot terhadap ekspresi dari level BCL-2, BAX and β -actin (internal control) protein terhadap sel BGC- 823 terhadap EBS.¹⁰

Mekanisme penghambatan apoptosis yang disebabkan oleh EBS terhadap sel kanker BGC-23 digambarkan dalam gambar 2. Pada gambaran *western blot* sel kanker BGC-23 tersebut menunjukkan peningkatan kadar BAX dan penurunan kadar BCL-2 yang memiliki peranan penting untuk apoptosis.¹⁰

Apoptosis adalah kematian sel yang dipicu oleh sel itu sendiri. Apoptosis dikendalikan 2 pengikat gen dengan fungsi yang antagonis yaitu memicu dan menghambat. Gen tersebut adalah p53 (memicu apoptosis) dan gen BCL-2, salah satu gen yang menghambat apoptosis. Gen P53 adalah gen proapoptik penting yang memicu

apoptosis pada sel yang tidak mampu memperbaiki DNA. Kerja Tp 53 diperantarai oleh pengaktifan transkripsional BAX. BAX memiliki peranan untuk mencetuskan apoptosis dengan mendorong pelepasan sitokrom c yang dihasilkan oleh mitokondria.³

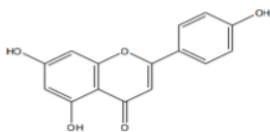
Apoptosis terjadi melalui 2 jalur yaitu jalur sinyal reseptor kematian CD95 dan jalur kerusakan DNA. Saat berikatan dengan ligannya, CD95L, CD95 mengalami trimerisasi dan menarik protein adaptor FADD serta menarik *procaspase 8* untuk membentuk sinyal kematian. *Caspase 8* mengaktifkan *caspase 3*, suatu *caspase* eksekutor yang memecah DNA dan substrat lain yang menyebabkan kematian sel. Jalur kerusakan DNA, mitokondria berperan menghasilkan sitokrom c yang membentuk APAF-1, *procaspase 9* dan ATP. *Procaspase* diaktifkan membentuk *caspase 9* dan membentuk *caspase 3* (dimana kedua jalur bertemu). Hal ini menunjukkan pengaruh ekstrak biji seledri terhadap sel kanker BGC-23 melalui jalur apoptosis kerusakan DNA (*mitokondria-mediated*).^{3,10}



Gambar 3: Perubahan morfologi sejumlah apoptosis nucleus di sel L929 setelah pengobatan dengan *Apium graveolens* selama 24 jam.

Pada percobaan in vitro sel L929 yang diambil dari tikus swiss albino yang menderita *dalton lymphoma ascites* dan diinduksi dengan ekstrak methanol seledri menunjukkan adanya proses induksi apoptosis seperti pada gambar 3. Penelitian lebih lanjut menegaskan bahwa, potensi sitotoksik yang ditimbulkan oleh *Apium graveolens* sangat erat kaitannya dengan kondensasi kromatin, hal ini menjadi penanda baik untuk apoptosis. Hilangnya integritas kromatin sering diinduksi oleh *caspases* yang diaktifkan untuk apoptosis.¹¹

Mekanisme apoptosis juga disebutkan karena keberadaan senyawa apigenin dalam seledri.^{9,13-15} Apigenin merupakan salah satu senyawa aktif yang ditemukan di seledri yang berperan sebagai antioksidan.⁹



Gambar 4. Rumus Struktur Apigenin¹²

Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone), adalah anggota dari flavon dan masuk dalam subklas flavonoids. Apigenin memiliki toksitas lebih rendah bila dibandingkan dengan flavonoids lain. Apigenin memiliki 26 umlah fungsi biologis diantaranya sebagai anti-mutagenic, anti-inflammatory, anti-carcinogenic, anti-viral, dan free-radical scavenging properties.⁹

Sifat anti-carcinogenic dari apigenin terkait dengan kemampuannya untuk memodulasi target utama dan jalur yang terlibat dalam kontrol siklus sel, apoptosis, angiogenesis, invasi sel tumor, metastasis dan transduksi sinyal.⁴

Apigenin juga dapat menginduksi cell-cycle arrest (penahanan siklus sel) yang berperan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Penghambatan tumorigenesis sering melibatkan modulasi jalur transduksi sinyal, memicu cell cycle arrest kemudian apoptosis. Sehingga penahanan siklus sel dapat dijadikan target terapi untuk kanker.^{4,12}

Apigenin dapat menginduksi apoptosis pada beberapa jenis sel kanker yang mencakup atas monosit²⁵ dan limfositik leukemia, kanker serviks, kanker paru-paru, kanker payudara, kanker usus besar dengan nilai IC50 tinggi, kanker prostat dan melanoma.^{4,11-12} Apigenin menginduksi apoptosis sel leukemia melalui aktivasi caspases, penghambatan sintase asam lemak dan topoisomerase, serta modulasi dari BAX dan ekspresi BCL-2.^{12,15}

Tumor angiogenesis adalah proliferasi jaringan pembuluh darah yang menembus ke jaringan pertumbuhan kanker yang berfungsi untuk memberi nutrisi dan oksigen serta membuang produk sisa sel kanker. Mengingat peran angiogenesis dalam pertumbuhan tumor dan perkembangan sangat penting, apigenin telah diuji untuk penghambatan angiogenesis. Apigenin telah dilaporkan menjadi penghambat angiogenesis yang poten melalui efek penghambatan sitokin inflamasi IL-6/ jalur STAT3.⁴

Kebanyakan kematian akibat kanker yang dikaitkan dengan metastasis kanker ke organ lain. Penelitian menunjukkan bahwa apigenin terbukti menghambat migrasi dan invasi sel kanker payudara dan sel melanoma. Apigenin juga menghambat ekspresi Focal Adhesi Kinase (FAK) dan migrasi dan invasi sel kanker ovarium manusia A2780.⁴

Tanin diisolasi dari seledri juga dilaporkan memiliki sifat preventif kepada kanker. Banyak senyawa bioaktif lain seperti luteolin, asam linolenat, psoralen dan asam oleat yang diisolasi dari bijiseledri dan telah dilaporkan memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan sel kanker. Senyawa tersebut menghambat perkembangan berbagai lini sel kanker melalui penghambatan proliferasi sel tumor dengan menginduksi penahanan siklus sel dengan menginduksi apoptosis. Seledri juga mengandung vitamin A, B dan C. Biji dari seledri juga kaya akan vitamin B. Vitamin-vitamin ini merupakan antioksidan dan membantu dalam mengurangi stres oksidatif yang disebabkan oleh agen beracun sehingga bermanfaat untuk mencegah perkembangan sel kanker.⁵

Berbagai zat aktif dalam seledri menunjukkan aktivitas antikanker melalui sejumlah mekanisme. Salah satu mekanisme apoptosis di sel tumor menjadi target terapi yang penting untuk kanker. Kehilangan kontrol akan siklus sel dapat juga meningkatkan proliferasi sel kanker yang tidak terkontrol. Sehingga penahanan siklus sel menjadi penting untuk menghambat tumorigenesis. Kandungan zat aktif seledri menunjukkan kemampuan untuk menginduksi apoptosis melalui mitochondria-pathway dan aktivasi sitokrom c. Sedangkan apigenin memiliki kemampuan untuk melakukan penahanan terhadap siklus sel. Mekanisme lain yang dimiliki apigenin seperti menghambat angiogenesis dan metastasis dapat memperkuat sifat antikanker dari seledri. Kandungan zat lain juga memiliki peran untuk mencegah perkembangan sel kanker. Hal tersebut menunjukkan bahwa seledri dapat menjadi sumber potensi yang baik sebagai agen kemopreventif pada kanker. Kemopreventif didefinisikan sebagai terapi pencegahan progresifitas kanker daripada bersifat menyembuhkan. Meskipun

tidak menutup kemungkinan dengan penelitian lebih lanjut ekstrak seledri dapat digunakan sebagai terapi tunggal untuk kanker. Penelitian farmakologi lebih lanjut juga diperlukan untuk mengetahui kemampuan ekstrak seledri sebagai terapi untuk sel kanker jenis lain.

Ringkasan

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker.

Kanker telah menjadi beban kesehatan utama bagi masyarakat dan perawatan utama untuk kanker masih terdiri atas operasi, kemoterapi, terapi radiasi dan imunoterapi yang memiliki efek samping yang berbahaya. Pendekatan kemopreventif menggunakan bahan alami atau agen sintetis diperlukan untuk mencegah, menghambat atau membalikkan tumorigenesis serta menekan perkembangan kanker yang invasif. Kemopreventif didefinisikan sebagai terapi pencegahan progresifitas kanker daripada bersifat menyembuhkan.

Seledri (*Apium graveolens* L) adalah salah satu tanaman yang mengandung zat yang bersifat antikanker. Zat tersebut terdiri atas: Apigenin, phtladiol, vitamin A, B dan C, linalool, luteolin, *linolenic acid*, psoralen, *oleic acid*, dan tannin.

Kandungan ekstrak biji seledri mengandung phtladiol yang dapat memicu apoptosis di sejumlah sel kanker, salah satunya sel kanker BGC-823. Seledri juga mengandung apigenin yang bersifat *anti-carcinogenic* dari apigenin terkait dengan kemampuannya untuk memodulasi target utama dan jalur yang terlibat dalam kontrol siklus sel, memicu apoptosis, menghambat angiogenesis, menghambat invasi sel tumor dan metastasis, serta transduksi sinyal.

Vitamin A, B dan C merupakan antioksidan yang berperan untuk menghambat perkembangan sel kanker. Linalool, luteolin, *linolenic acid*, psoralen dan *oleic acid* berperan menginduksi penangkapan siklus sel dan menginduksi apoptosis sel kanker. Sedangkan tannin, berperan sebagai agen preventif untuk kanker.

Berbagai zat aktif dalam seledri

menunjukkan aktivitas antikanker. Sehingga, seledri dapat dimanfaatkan sebagai agen kemopreventif kepada pasien kanker dan berpotensi sebagai sumber kemoterapi tunggal pada kanker dengan penelitian lebih lanjut.

Simpulan

Seledri (*Apium graveoleins* L) mengandung sejumlah zat aktif yang dapat bermanfaat sebagai agen kemopreventif untuk pasien kanker.

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Stop Kanker. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. Jakarta; 2015. hlm. 1-3
2. Yayasan Kanker Indonesia. Apakah Kanker itu; 2015 [diakses tanggal 30 Oktober 2015]. Tersedia dari : <http://www.yayasan-kanker-indonesia.org>
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editor. Buku Ajar Patologi Volume 1. Edisi VII. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2013.
4. Tong X, Peliing J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR axis by apigenin for cancer prevention. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013; 13(7): 971-978.
5. Sandeep K, Singh BB, Balwinder K, Kuldeep S, Dinesh N. Research Herbal Plants as potential anticancer agents: A review. *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2013; 4(3): 233-251.
6. Fazal SS, K R. Review on the pharmacognostical & pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; 2(1): 36-37.
7. Putri, B. Analisis diosmin dan protein tanaman seledri (*apium graveolens* L.) dari daerah cipanas dan ciwidyey. [Skripsi]. Bogor: Institut Teknologi Bandung; 2006.
8. Aswiyanti, Asri. Pengaruh perasan seledri sel, indeks patologi dan histopatologi mukosa kolon wistar. [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2004.
9. Al-Snafi AE. The Pharmacology of *apium graveolens* - A Review. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* (IJPRS). 2014; 3(1) : 671-677.
10. Gao L, Feng L, Yao S, Jiao P, Qin S, Zhang

- W,et al. Molecular mechanism of celery seed extract and used apoptosis via s phase cell cycle arrest in the BGC-823 human stomach cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(10): 101-2606.
11. Subhadradevi V, Khairunissa K, Asokkumar K, Umamaheswari M, Sivashanmugam A, Jagannath P. Induction of Apoptosis and Cytotoxic Activities of *Apium graveolens* Linn. Using in vitro Models. *Middle-East Journal of Scientific Research* 2011; 9(1): 90-94.
 12. Iqbal M, Sulistyorini E. Seledri (*Apium graveolans l*). [internet]. Yogyakarta : UGM Farmasi Cancer Chemopreventy Research Center; 2014. [diakses jum. 21 10 oktober 2015] Tersedia dari: http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=25
 13. Department of Health British. Pharmacopeia. Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 11; land. 2007.
 14. Choudhury D, Ganguli A, Dastidar DG, R D, Acharya, Das A. Apigenin shows synergistic anticancer activity with curcumin by binding at different sites of tubulin. *Biochimie.* 2013; 95 (6) : 1297–1299.
 15. Ruela-de-Sousa RR, Fuhler GM, BlomN, Ferreira CV, Aoyama H, PeppelenboschMP. Cytotoxicity of apigenin on leukemia cell lines: implications for prevention and therapy. *Cell Death Disease.* 2010 ;1(1): e19

Seledri (*Apium graveolens* L) sebagai Agen Kemopreventif bagi Kanker

ORIGINALITY REPORT

40%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.scribd.com Internet	242 words — 8%
2	ejr.stikesmuhkudus.ac.id Internet	111 words — 4%
3	digilib.unila.ac.id Internet	106 words — 4%
4	es.scribd.com Internet	105 words — 4%
5	docobook.com Internet	85 words — 3%
6	eprints.radenfatah.ac.id Internet	63 words — 2%
7	repository.unimus.ac.id Internet	54 words — 2%
8	distributorherbaldisurabaya.blogspot.com Internet	44 words — 2%
9	www.frontiersin.org Internet	39 words — 1%
10	iosrphr.org Internet	32 words — 1%

cancerbiomedcentral.com

11	Internet	29 words — 1%
12	M E Gonzalez-Mejia. "Apigenin-induced apoptosis of leukemia cells is mediated by a bimodal and differentially regulated residue-specific phosphorylation of heat-shock protein-27", Cell Death and Disease, 08/2010 Crossref	28 words — 1%
13	rjpbcs.com Internet	25 words — 1%
14	umo.abvpress.ru Internet	22 words — 1%
15	www.ijrap.net Internet	21 words — 1%
16	www.iosrphr.org Internet	17 words — 1%
17	griyaherb.com Internet	17 words — 1%
18	bio-journal.com Internet	11 words — < 1%
19	www.i-scholar.in Internet	10 words — < 1%
20	anzdoc.com Internet	10 words — < 1%
21	jurnal.univpgri-palembang.ac.id Internet	9 words — < 1%
22	repository.wima.ac.id Internet	9 words — < 1%
23	www.thaoduocthegioi.com Internet	9 words — < 1%

24 eprints.ums.ac.id Internet 9 words — < 1%

25 rudijiwa.blogspot.com Internet 8 words — < 1%

26 benefitof.net Internet 8 words — < 1%

27 cellandbioscience.biomedcentral.com Internet 8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY OFF