

Lidah Buaya

by Endang Diyah

Submission date: 07-May-2018 08:12AM (UTC+0700)

Submission ID: 959851618

File name: artikel_lidah_buaya_basah.pdf (333.9K)

Word count: 2714

Character count: 15827

2
**PENGARUH KONSENTRASI LIDAH BUAYA (*Aloe vera* (L.) Webb) SEBAGAI
MUCOADHESIVE AGENT PADA KARAKTERISTIK FISIK
MIKROGRANUL RANITIDIN HCl**

Endang Diah Ikasari, Anang Budi Utomo

14 Email: eri_ung@yahoo.co.id
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi"

Letjen Sarwo Edhie Wibowo Km 1. Pucanggading Semarang 50193, Indonesia

2
ABSTRAK

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H-2 yang digunakan secara luas untuk pengobatan ulkus lambung, ulkus duodenum. Ranitidin HCl memiliki waktu paruh 2-3 jam, sehingga menjadi pertimbangan dibuat sediaan *sustained release*. Tujuan penelitian ini adalah membuat formula dalam berbagai konsentrasi dan mengevaluasi mikrogranul Ranitidin HCl. Mikrogranul dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan lidah buaya sebagai polimer bioadesif. Peningkatan konsentrasi lidah buaya menurunkan kecepatan alir, dan mempengaruhi kelembapan granul, *swelling index*, daya bioadesif, efisiensi disolusi, SEM. Hasil penelitian menunjukkan bahwa lidah buaya dapat digunakan sebagai *mucoadhesive agent* pada sediaan mikrogranul *sustained-release* ranitidin HCl untuk penyakit gastrointestinal

Kata kunci: lidah buaya, mikrogranul, ranitidin HCl, *mucoadhesive agent*, penyakit gastro intestinal

PENDAHULUAN

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H-2 yang digunakan secara luas untuk pengobatan ulkus lambung, ulkus duodenum, *Zollinger-Ellison syndrome*, penyakit refluks gastroesofagus, dan esofagitis erusif (Alagusundaram *et.al*, 2009) . Dosis oral ranitidin HCl yaitu 150 mg (2 kali sehari) atau 300 mg (1 kali sehari) (Nafady *et.al*, 2014). Dosis konvensional ranitidin HCl 150 mg dapat menghambat sekresi asam lambung sampai 5 jam tetapi tidak mencapai 10 jam oleh karena waktu paruh yang pendek yaitu 2,5-3 jam, sedangkan dosis alternatif 300 mg dapat menyebabkan fluktuasi plasma sehingga dibutuhkan suatu alternatif lepas lambat untuk mengontrol pelepasan ranitidin HCl (Chowdhury and Pathan, 2012 : 43).

Salah satu desain sediaan untuk aplikasi sistem gastroretentif adalah sistem penghantaran bioadesif atau mukoadhesif yang dapat dibuat menggunakan polimer alam dan sintesis. Berdasarkan penelitian Maru and Singh (2013), lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) memiliki potensi sebagai polimer alam mukoadhesif karena kandungan polisakarida didalamnya. Polisakarida dapat ditemukan di dalam gel lidah buaya di jaringan parenkim (Hamman, 2008 : 1600). Berdasarkan uraian diatas akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh konsentrasi lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) sebagai *mucoadhesive agent* pada

karakteristik fisik mikrogranul ranitidin HCl. Dibuat dalam bentuk mikrogranul karena semakin kecil ukuran partikel diharapkan dapat memperluas permukaan partikel tersebut sehingga dapat meningkatkan absorpsi obat. Penelitian ini bertujuan untuk memanfaatkan lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) sebagai *mucoadhesive agent* dan untuk mengetahui pengaruh lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) pada karakteristik fisik mikrogranul ranitidin HCl.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan adalah neraca analitik, oven (*Binder*), loyang, blender, mortir dan stamper, ayakan no mesh 30 dan 40, almari pengering, alat-alat gelas, pHmeter (*Hanna instrument*), Moisture content (*G-Won Hitect Co.LDT, RRC*), stopwatch, spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (*Shimadzu*), dissolution tester tipe keranjang (*Veego VDA 6-DR*), Scanning Electron Microscopy T-300 (*Jeol*), dan freeze Dryer, Scanning Electron Microscopy (*BIOMETRICS: SEM-CS491Q/790Q*).

Bahan yang digunakan lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb), aquadestilata, FDC green, bahan dengan technical grade (Etanol 96%, Natrium Klorida), pharmaceutical grade (Ranitidin HCl, PVP, Carbopol 934 P, Laktosa), dan analytical grade (Asam Klorida dan lambung tikus putih jantan galur wistar).

Pembuatan Tepung Lidah Buaya

Lidah buaya yang telah diidentifikasi dikupas dan dibersihkan, kemudian bagian daging lidah buaya direndam dalam air pada suhu 70-80°C selama 3-5 menit untuk mematikan enzim dan untuk mencegah terjadinya reaksi *browning* kemudian dihancurkan dengan menggunakan blender. Pemisahan serat dilakukan dengan cara menyaring daging lidah buaya yang telah dihancurkan. Setelah disaring barulah diperoleh gel lidah buaya murni (tanpa serat) (Hambali, *et al.*, 2014)

Pembuatan Mikrogranul Ranitidin HCl

Tabel 1. Formula Mikrogranul Ranitidin HCl

Formula	Ranitidin HCl (mg)	Lidah Buaya (%)	Carbopol 934P (%)	Sol PVP K30 5% (ml)	FDC Green (%)	Laktosa (%)
I	300	4	15	11	0,25	ad 100
II	300	6	15	11	0,25	ad 100
III	300	8	15	11	0,25	ad 100

Mikrogranul ranitidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Ranitidin HCl, gel lidah buaya, Carbopol 934P, PVP K30, *FDC green*, dan laktosa ditimbang sesuai bobot yang telah dihitung (Tabel 1) dicampur homogen. Larutan PVP K30 5% dalam etanol ditambahkan *FDC green*, lalu ditambahkan pada campuran hingga terbentuk massa basah. Massa basah diayak dengan ayakan bertingkat no *mesh* 30 dan 40. Granul kemudian dikeringkan dalam almari pengering selama lebih kurang 25 menit. Granul diuji karakteristik fisik meliputi kecepatan alir, kandungan Lembap (*MC*), *Swelling index*, daya bioadhesif *in vitro*, disolusi, dan Efisiensi Disolusi, SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

Analisis data dengan perhitungan statistik untuk mengetahui pengaruh konsentrasi lidah buaya pada karakteristik fisik mikrogranul ranitidin HCl dan daya bioadhesif mikrogranul ranitidin HCl.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mikrogranul dibuat dalam tiga formulasi dengan menggunakan lidah buaya dan carbopol 934P sebagai *mucoadhesive agent*. Carbopol 934P perlu ditambahkan kedalam formula karena lidah buaya memiliki kekuatan mukoadesif yang rendah, sehingga ditambahkan carbopol 934P untuk memberikan efek yang sinergis. Pemilihan polimer mukoadesif berdasarkan kekuatan mukoadesif dan sifat polimer tersebut terhadap pelepasan zat aktif. Carbopol 934P menunjukkan ikatan yang kuat dengan mukus, sehingga menghasilkan bioadesif yang kuat (Tripathy, *et.al*, 2012)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil pengujian karakteristik fisik mikrogranul ranitidin HCl (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil Uji Karakteristik Fisik Mikrogranul Ranitidin HCl

Pengujian	F1	F2	F3
Kecepatan Alir (g/det)	11,4155 ± 0,0829	8,9928 ± 0,0782	8,3472 ± 0,0259
Kandungan Lembap (%)	3,43 ± 0,1351	3,82 ± 0,1163	4,40 ± 0,1178
Daya Mengembang (%)	380,0487 ± 12,5475	446,2170 ± 18,0903	552,0104 ± 17,8068
Bioadhesif <i>in vitro</i> (%)			
Menit ke-5	98 ± 2,7386	98 ± 2,7386	99 ± 2,2361
Menit ke-10	96 ± 2,2361	97 ± 2,7386	98 ± 2,7386
Efisiensi Disolusi (%)	72,2622 ± 0,4227	74,7937 ± 0,6649	77,4668 ± 1,1889

Keterangan:

- F1 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi lidah buaya 4%
- F2 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi lidah buaya 6%
- F3 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi lidah buaya 8%

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bahwa kecepatan alir granul paling cepat adalah formula 1 yaitu 11,4155 g/detik dibandingkan dengan formula 2 (8,9928 g/detik) dan formula

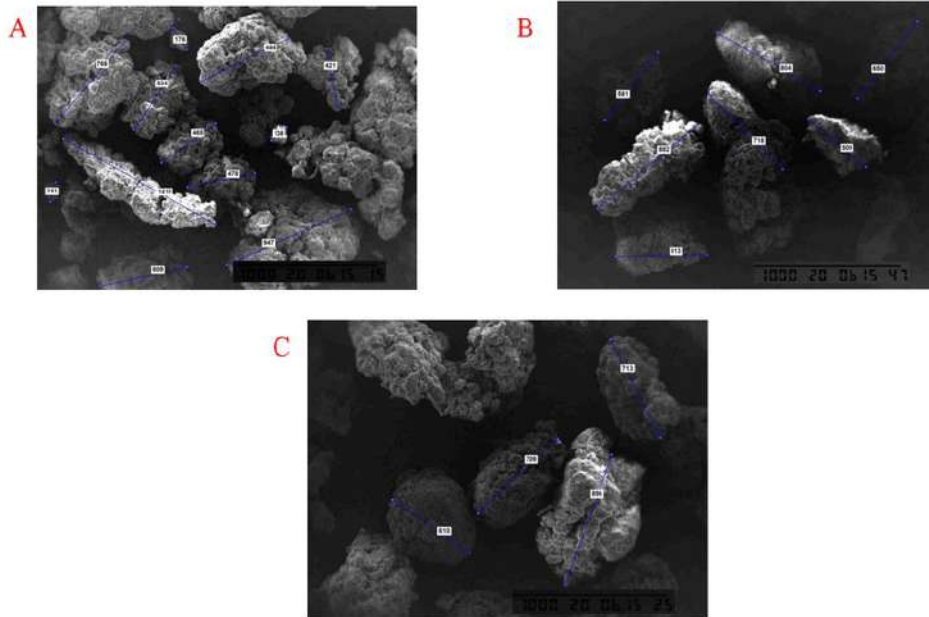
3 (8,3472 g/detik). Hal ini disebabkan karena formula 1 kadar lembapnya lebih rendah dibandingkan formula yang lain. Kadar lembap yang rendah akan membantu granul dalam mengalir (Gambar 1). Semakin tinggi kadar lembap, maka kecepatan alir granul akan semakin lama karena terhambat oleh kandungan air didalam granul (Lieberman, *et.al*, 1989) Ketiga formula memenuhi persyaratan kecepatan alir granul yang baik yaitu waktu yang diperlukan 100 gram granul untuk mengalir tidak lebih dari 10 detik atau kecepatan alirnya lebih dari 10g/detik, sehingga granul dapat dikatakan *free flowing* (Siregar, 1992 : 39). Hasil uji anova menunjukkan bahwa pengujian kecepatan alir tiap-tiap formula dengan konsentrasi tepung lidah buaya yang berbeda bermakna.



Gambar 1. Mikrogranul Ranitidin HCl F1 (A), F2 (B), dan F3 (C)

Bentuk mikrogranul dilihat *scanning electron microscopy* (perbesaran 50X) dapat dilihat pada Gambar 2. F1, F2, dan F3 menghasilkan ukuran partikel 566,14 μm , 679,57 μm , dan 732 μm . Semua formula masuk pada kategori mikropartikel yaitu antara 425-850 μm . Masing-masing formula mikrogranul ranitidin HCl memiliki bentuk *amorf*. Faktor penting dalam formulasi adalah bentuk kristal atau bentuk *amorf* dari zat obat. Energi yang dibutuhkan untuk suatu molekul obat untuk bebas dari suatu serbuk *amorf* lebih kecil daripada yang dibutuhkan untuk bebas dari suatu kristal. Oleh karena itu, bentuk *amorf* dari

suatu senyawa selalu lebih mudah larut dibandingkan dengan bentuk kristal (Miranda, *et.al*, 2009)



Gambar 2. Gambar Microscopik Mikrogranul Ranitidin HCl F1 (A), F2 (B), dan F3 (C)

Uji daya mengembang dilakukan dalam medium HCl pH 1,2 karena mikrogranul ranitidin HCl ditunjukkan sebagai sistem penghantaran mukoadhesif di lambung. Untuk mempermudah proses pengamatan, digunakan alat disolusi tipe I (keranjang). Formula 3 (8%) yang mengandung konsentrasi lidah buaya lebih tinggi memiliki daya mengembang yang lebih besar yaitu 552,0104 %. Hal ini dikarenakan konsentrasi lidah buaya yang tinggi memiliki daya penyerapan air yang lebih besar.

Pada ketiga formula ditambahkan carbopol 934P (15%) yang memiliki daya bioadhesif yang baik, sehingga diharapkan dapat memberikan daya mengembang yang lebih besar, mengingat tepung lidah buaya memiliki daya bioadhesif yang lemah. Pada kondisi asam, sifat mengembang carbopol 934P dipengaruhi oleh gugus-gugus karboksilatnya yang tidak bermuatan saat terhidrasi membentuk ikatan hidrogen dengan air yang diserap sehingga merelaksasi rantai polimer carbopol 934P. Uji bioadhesif *in vitro* bertujuan untuk melihat kemampuan perlekatan granul pada mukosa lambung dalam 10 menit. Pengujian dilakukan menggunakan mukosa lambung dengan medium cairan lambung buatan yaitu HCl pH 1,2 (tanpa enzim) karena granul yang dibuat ditunjukkan sebagai sediaan mukoadhesif di

lambung. Ketiga formula menunjukkan daya bioadhesif yang baik. Formula 3 memiliki daya bioadhesif yang lebih tinggi dibandingkan formula lain dimenit ke-5 maupun ke-10. Peningkatan perlekatan ini dikarenakan peningkatan konsentrasi tepung lidah buaya yang semakin tinggi memiliki jumlah gugus karboksilat lebih banyak untuk membentuk ikatan hidrogen dengan mukus..

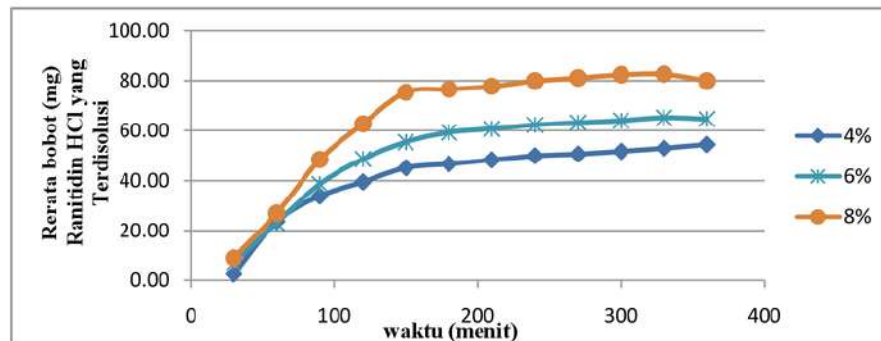
Mekanisme perlekatan mikrogranul ranitidin HCl pada musin diawali dengan adanya kontak antara sediaan dengan mukus yang dilanjutkan dengan adanya penetrasi polimer (tepung lidah buaya dan karbopol 934 P) ke dalam mukus. Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan kimia yang lemah seperti ikatan hidrogen (Joshi *and* Kumar, 2014). Lidah buaya dan karbopol 934 P mengandung gugus karboksilat apabila dalam suasana asam akan menjadi bentuk asamnya yang membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida atau pada protein dari musin. Pada suasana netral atau sedikit basa akan terionisasi dan terjadi relaksasi belitan-belitan gugus karboksilat dalam jumlah besar yang disebabkan karena adanya gaya tolak menolak diantara muatan ion sejenis dari gugus karboksilat (Dua *and* Trivedi, 2013). Oleh karena itu pada suasana netral atau sedikit basa seperti di usus sebagian besar ikatan berlangsung melalui penetrasi dan interpenetrasi belitan-belitan tersebut pada permukaan mukus serta ikatan sambung silang antara belitan dengan musin, mengingat ranitidin HCl juga diabsorpsi sebagian kecil di usus bagian atas.

Pengujian disolusi digunakan untuk mengetahui kemampuan zat aktif yang larut dalam medium asam atau basa (lambung atau usus). Disolusi merupakan parameter yang digunakan untuk memperkirakan *bioavailabilitas* dan *bioekuivalensi* suatu obat. Sifat disolusi berhubungan dengan aktifitas farmakologinya. Disolusi dipengaruhi oleh ukuran partikel granul. Dengan granul dalam ukuran mikro diharapkan dapat meningkatkan luas permukaan sehingga dapat meningkatkan kelarutan dari ranitidin HCl (Nokhodchi, *et.al*, 2012). Profil disolusi dilakukan dengan mengukur serapannya pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360 menit. Media yang digunakan adalah HCl pH 1,2 karena ranitidin HCl sebagian besar diabsorpsi di lambung sehingga dibuat cairan lambung buatan.

Menurut Welling *and* Tse (1988), persyaratan persen pelepasan pada menit ke-120 yaitu 20-50%, sedangkan berdasarkan hasil pengujian menunjukkan bahwa mikrogranul ranitidin HCl F1 dan F2 memenuhi syarat sedangkan F3 tidak. Pada menit ke-240, persyaratan persen pelepasan yaitu 45-75% (Tabel 3 dan Gambar 3)

Tabel 3. Rerata Kadar Ranitidin HCl terdisolusi

Waktu (menit)	Kadar rata-rata Ranitidin HCl terdisolusi (%)		
	Formula 1 (4%)	Formula 2 (6%)	Formula 3 (8%)
30	2,55 ± 0,5488	7,26 ± 0,3568	9,04 ± 0,5941
60	23,68 ± 3,9383	23,08 ± 1,3887	26,91 ± 3,0835
90	33,78 ± 1,2304	38,60 ± 2,7782	48,38 ± 2,1442
120	39,45 ± 0,7040	48,63 ± 4,8442	62,71 ± 2,0088
150	45,10 ± 3,1916	55,49 ± 2,3829	75,39 ± 1,5210
180	46,65 ± 3,4670	59,34 ± 1,3652	76,59 ± 1,7686
210	48,28 ± 4,3236	60,78 ± 1,1483	77,74 ± 2,5985
240	49,90 ± 4,8973	62,32 ± 1,8072	79,93 ± 2,0291
270	50,59 ± 4,5713	63,19 ± 1,2864	81,08 ± 2,5987
300	51,68 ± 4,2403	64,04 ± 1,2783	82,40 ± 3,1719
330	52,95 ± 4,1990	65,22 ± 1,1756	82,64 ± 2,3825
360	54,43 ± 3,8980	64,66 ± 1,1938	79,93 ± 2,3143



Gambar 3. Kurva Hubungan Antara Rerata Bobot Ranitidin HCl yang Terlarut (%) dalam Media HCl pH 1,2 dengan Waktu (menit)

Pelepasan obat ranitidin HCl dipengaruhi oleh polimer yang terkait dengan bahan aktif obat. Lidah buaya dan carbopol 934P ditambahkan sebagai polimer yang bersifat hidrofilik dengan penghantaran sistem matrik yaitu apabila polimer tersebut kontak dengan air akan membentuk lapisan matriks terhidrasi tetapi dalam kurun waktu tertentu bagian luar lapisan akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

Berdasarkan Tabel 2, formula 3 memiliki jumlah kadar terdisolusi terbesar dibandingkan formula lain. Hal ini disebabkan karena konsentrasi lidah buaya yang terkandung dalam formula sangat besar.

Tabel 3. Harga R Mikrogranul Ranitidin HCl

Formula	Harga R		
	Orde nol	Orde 1	Higuchi
F1	0,8819	0,7092	0,9530
F2	0,8868	0,6975	0,9563
F3	0,8707	0,6916	0,9439

Model kinetika pelepasan secara disolusi antar formula dapat mengikuti orde nol, orde 1, dan Higuchi. Pendekatan model kinetika terbaik dapat dilihat menggunakan harga R tertinggi (Tabel 4). Berdasarkan penelitian dihasilkan model Higuchi adalah pelepasan yang terkontrol dengan adanya matriks atau polimer (Lokhandwala, *et.al*, 2013). Dalam media disolusi, gel aloe vera dan karbopol 934P dalam mikrogranul mengembang dan menyebabkan obat keluar dari sediaan secara terkontrol.

SIMPULAN

Lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) dapat digunakan sebagai *mucoadhesive agent*. Peningkatan konsentrasi lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) dapat menurunkan *kecepatan* alir, meningkatkan kandungan lembap, daya mengembang, bioadhesif *in vitro*, mempengaruhi pelepasan obat dan efisiensi disolusi serta ukuran granul.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Alagusundaram M., Chengaiah B., Ramkanth S., Parameswari S.A., Chetty M.S., and Dhachinamoorthi D. 2009. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Ranitidine. *International Journal of PharmTech Research*, 1 (3): 557-563.
- 1 Cuna M., Alonso M.J., and Torres D. 2001. Preparation and In vivo Evaluation of Mucoadhesive Microparticles Containing Amoxicillin-Resin Complexes for Drug Delivery to The Gastric Mucosa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 51: 199-205.
- 6 Dua K. and Trivedi P. 2013. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microspheres of Ranitidine Hydrochloride using Chitosan and Sodium Carboxy Methyl Cellulose as Polymers. *International Journal Pharmaceutical and Biomedical Research*, 4 (2): 140-144
- 11 Hamman, J.H. 2008. *Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel*. *Molecules*, 13: 1599-1602.
- 1 Joshi G.K. and Kumar R.S. 2014. Formulation, Development, and Evaluation of Propranolol Hydrochloride Bucco-Adhesive Patch. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (9): 1624-1651.

- 10 Lieberman H.A., Lachman L., and Schwartz J.B. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet* New York; Marcel Dekker Inc
- 7 Lokhandwala H., Deshpande A., and Deshpande S. 2013. Kinetic Modelling and Dissolution Profiles Comparison: An Overview. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4 (1): 728-737.
- 1 Maru S.G. and Singh S. 2013. Physicochemical and Mucoadhesive Strength Characterization of Natural Polymer obtained from Leaves of *Aloe vera*. *Pharmtechmedica*, 2 (3): 303-308.
- 1 Miranda M., Maureira H., Rodriguez K., and Galvez, A.V. 2009. Influence of Temperature on The Drying Kinetics, Physicochemical Properties, and Antioxidant Capacity of *Aloe vera (Aloe Barbadosensis Miller)* Gel. *Journal of Food Engineering*, 91: 297-304.
- 1 Nafady M., Attallah K., Sayed M., and Gouda A. 2014. Formulation and Evaluation of a Buoyant Ranitidine Hydrochloride System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 24 (2): 4-8.
- 1 Nokhodchi A., Raja S., Patel P., and Addo K.A. 2012. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*, 2 (4): 175-187.
- 5 Parmar, H., Bakliwal, S., Gujarathi, N., Rane, B., and Pawar, S. 2010. Different Methods of Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microsphere. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 1 (3) : 1158.
- Rajesh K.S., Srilakshmi N., Kumar, D.A., Pavani A., and Reddy R., R. 2013. Preparation, Characterization and Evaluation of Ranitidine Mucoadhesive Microspheres For Prolonged Gastric Retention. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3 (12) : 1269-1271.
- 1 Ravindran, C.A. 2011. Importance of In vitro In vivo Studies in Pharmaceutical Formulation Development. *Der Pharmacia Sinica*, 2 (4): 218-240.
- 1 Shashank C., Prabha K., Sunil S., and Kumari A.V. 2013. Approaches to Increase the Gastric Residence Time: Floating Drug Delivery System- A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6 (3): 1-9.
- 1 Singh S., Baghel R.S., and Yadav L. 2011. A Review on Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 2 (9): 1078-1095.
- 1 Sutriyo, Rachmat H., and Rosalina, M. 2008. Pengembangan Sediaan dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid sebagai Model Zat Aktif Menggunakan Sistem Mukoadesif. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 5 (1): 1-8.
- 8 Tripathy M., Suhaime I.K., Mohamed M.S., and Majeed A.B.A. 2012. The Pharmaceutical Application of Carbomer. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2 (2): 3-15.
- 13 Welling, P.G. and Tse, F.S.L. 1988. *Pharmakokinetic*. New York; Marcel Dekker Inc. and Bassel., pp 33.

Lidah Buaya

ORIGINALITY REPORT

30%

SIMILARITY INDEX

29%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

13%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.i-scholar.in Internet Source	11%
2	journal.stifar.ac.id Internet Source	7%
3	www.scribd.com Internet Source	2%
4	id.scribd.com Internet Source	2%
5	Submitted to Higher Education Commission Pakistan Student Paper	1%
6	ijprbs.com Internet Source	1%
7	Submitted to University of Sunderland Student Paper	1%
8	journal.unpad.ac.id Internet Source	1%
9	Submitted to Manipal University	

1%

10

doktori.bibl.u-szeged.hu

Internet Source

1%

11

5redalyc.org

Internet Source

1%

12

repository.ubaya.ac.id

Internet Source

1%

13

blogkesehatan.net

Internet Source

1%

14

Submitted to Universitas Diponegoro

Student Paper

1%

15

www.researchgate.net

Internet Source

<1%

16

es.scribd.com

Internet Source

<1%

17

eprints.hud.ac.uk

Internet Source

<1%

18

media.neliti.com

Internet Source

<1%

Exclude bibliography Off