

PENGEMBANGAN EXTRACT LIBRARY DARI BIODIVERSITAS INDONESIA

by Kholis Audah

Submission date: 09-Apr-2023 12:00AM (UTC+0700)

Submission ID: 2059073675

File name: Artikel-Semnas_Kimia_Lombok.pdf (65.78K)

Word count: 2857

Character count: 18423

4 **PENGEMBANGAN EXTRACT LIBRARY DARI BIODIVERSITAS INDONESIA
MENUJU KEMANDIRIAN BANGSA DALAM PENEMUAN OBAT-OBATAN
DEVELOPMENT OF EXTRACT LIBRARY FROM INDONESIAN BIODIVERSITY
TOWARDS NATIONAL INDEPENDENCY IN DRUG DISCOVERY**

Kholis A. Audah

3 Department of Biomedical Engineering, Swiss German University, Edu Town BSD, Tangerang 15339, Banten
email: kholis.audah@sgu.ac.id

ABSTRAK

Kemandirian bangsa sangat diperlukan jika kita ingin menjadi bangsa yang berdaulat, termasuk dalam bidang obat-obatan. Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2012), 95% bahan obat-obatan di Indonesia berasal dari luar negeri. Karena itu perlu dilakukan langkah-langkah khusus untuk menyelesaikan masalah ini. Tersedianya potensi obat-obatan dari bahan alam memungkinkan proses ini dipercepat dan mengurangi biaya yang diperlukan, yaitu dengan menggunakan metode screening. Metode ini akan jauh lebih efektif jika dibandingkan dengan metode konvensional yang selama ini dilakukan.

Setidaknya ada tiga permasalahan utama yang dihadapi bangsa Indonesia dalam rangka melakukan penemuan obat-obatan dengan metode ini. Pertama, belum tersedianya senyawa atau ekstrak yang diperlukan dalam jumlah yang memadai baik dalam bentuk senyawa tunggal atau ekstrak kasar. Kedua, belum tersedianya teknologi seperti high throughput screening yang memungkinkan dilakukannya proses pemilihan dalam jumlah besar dan dalam waktu yang relatif singkat. Ketiga, keterbatasan sumber daya manusia yang memiliki keahlian yang diperlukan untuk melakukan penelitian dalam bidang ini.

Tujuan dari kegiatan ini adalah untuk mensosialisasikan ide pengembangan extract library (bank ekstrak) dan untuk menjadikan kegiatan ini sebagai agenda nasional. Hal ini perlu dilakukan untuk mempercepat penemuan obat-obatan dari biodiversitas Indonesia. Untuk mencapai tujuan tersebut, beberapa langkah strategis perlu dilakukan yang diantaranya adalah pembentukan konsorsium, pembentukan Center of Excellent dan peningkatan kapasitas sumber daya manusia dari tingkat peneliti sampai teknisi yang terlibat dalam penelitian ini.

Kata Kunci: biodiversitas, extract library, high throughput screening

ABSTRACT

National dependency is required for our national supremacy which includes independency in drugs sector. According to the Ministry of Health's data (2012), 95% of drug materials in Indonesia were imported from overseas. Therefore, some necessary steps need to be conducted to solve this problem. The availability of drugs potential from natural resources is allowing us to accelerate this process and to reduce required cost which is by applying screening methods. This method will be far more effective than conventional ones which are usually practiced.

There are at least three major issues faced by Indonesia in order to perform drug discovery by using the above method. Firstly, unavailability of compounds or extracts in sufficient numbers either in the form of single compounds or crude extracts. Secondly, unavailability of required technology such as high throughput screening which allows the screening process in a large number of extracts and in a relatively shorter period of time. Thirdly, limited human resources with required skills to carry out the research in this area.

The objective of this activity is to socialize the idea of developing extract library (extract bank) and to make this activity become a national agenda. This is to accelerate drug discovery from Indonesian biodiversity. To achieve the later goal, some strategic steps are necessary to be done which include but not limited to establishment of a national consortium, the establishment of Center of Excellent and capacity building for human resources of all levels from researchers until technician involved in this research.

Keywords: biodiversity, extract library, high throughput screening

1. PENDAHULUAN

Data Kementerian Kesehatan tahun 2012 yang menyebutkan bahwa 95% bahan obat-obatan yang beredar di Indonesia adalah produk luar negeri [1], merupakan peringatan keras bagi bangsa ini khususnya dalam bidang farmasi. Jika keadaan ini terus berlanjut, maka kita akan selamanya bergantung kepada pihak luar dan secara langsung atau tidak akan berdampak terhadap kedaulatan bangsa. Di sisi lain, sebenarnya kita memiliki potensi sumber daya alam (SDA) yang berlimpah khususnya yang berkaitan dengan bahan alam yang dapat dijadikan sebagai sumber obat-obatan. Untuk dapat mengoptimalkan potensi ini, maka diperlukan sebuah upaya bersama yang melibatkan pemerintah, perguruan tinggi, swasta dan masyarakat agar kemandirian dalam bidang bahan obat ini dapat terwujud.

Penggunaan bahan alam untuk keperluan obat-obatan sudah dipraktekkan oleh bangsa-bangsa di dunia seperti Cina, India, Indonesia dan di negara-negara lain di dunia. Bahkan di Amerika Serikat sendiri, sekitar 50% obat yang sudah disahkan berasal dari bahan alam atau turunannya [2]. Karena itu menjadi sebuah ironi jika kita sebagai salah satu negara terkaya dalam biodiversitas (*biodiversity*) baik yang berasal dari daratan maupun lautan [3] tidak mampu memanfaatkan potensi ini dengan maksimal.

Indonesia memiliki kepentingan dan ketergantungan yang sangat besar terhadap tersedianya bahan obat yang berkualitas dengan biaya yang terjangkau. Hal ini sebagai konsekuensi logis tingginya jumlah penduduk dan letak geografis Indonesia yang berada di wilayah tropis. Suhu yang hangat dan kelembaban yang tinggi merupakan wahana yang sangat efektif untuk tumbuh dan berkembangnya berbagai jenis mikroba patogen yang berbahaya bagi kesehatan. Kondisi ini diperparah dengan sanitasi yang buruk dan pengetahuan masyarakat yang rendah akan pentingnya gaya hidup sehat.

Tujuan dari tulisan ini adalah sebagai wahana sosialisasi ide pembentukan konsorsium penemuan obat dari bahan alam. Dalam tulisan ini dipaparkan sebuah usulan mengenai langkah-langkah dan komponen-komponen apa saja yang diperlukan untuk mencapai kemandirian dalam bidang obat-obatan. Salah satu komponen utama yang diperlukan adalah tersedianya ekstrak bahan alam dalam jumlah yang memadai (*extract library* atau *natural product library*) yang memungkinkan dilakukannya proses penemuan obat melalui metode *high throughput screening*. Jumlah ekstrak yang cukup merupakan syarat yang diperlukan untuk melakukan uji aktifitas terhadap berbagai penyakit melalui *screening* obat [4] [5].

Komponen-komponen atau bidang-bidang kerja dari konsorsium ini akan dijabarkan satu-persatu pada bagian inti tulisan ini yang dituangkan dalam sebuah

Rencana Strategis (Renstra) dan Peta Jalan. Dengan terbentuknya konsorsium ini diharapkan bahwa komponen-komponen yang diperlukan untuk menuju kemandirian dalam penemuan obat-obatan dari bahan alam dapat dicapai. Konsorsium ini penting untuk dibentuk agar kegiatan-kegiatan penelitian obat bahan alam yang selama ini dilakukan secara terpisah oleh masing-masing peneliti dapat lebih terorganisir, bersinergi dan menghindari tumpang tindih satu sama lain.

2. RENCANA STRATEGIS DAN PETA JALAN

2.1 RENCANA STRATEGIS

Rencana Strategis (selanjutnya disingkat Renstra) menjelaskan tentang komponen-komponen apa saja yang diperlukan untuk membangun kemampuan dalam melakukan proses penemuan obat dari bahan alam. Komponen-komponen yang diperlukan diantaranya adalah tersedianya koleksi bahan obat dari alam (*natural products*) untuk proses *screening*, tersedianya sumber daya manusia (SDM) yang memiliki kapasitas untuk melakukan berbagai pekerjaan yang diperlukan, dan fasilitas seperti ruang laboratorium beserta peralatan dan ruang dan/ atau alat penyimpanan ekstrak (*storage*). Dengan terbangunnya kemampuan, tersedianya fasilitas dan bahan obat dalam jumlah besar (*extract library*) maka kita sebagai bangsa akan dapat melakukan proses penemuan obat sendiri dengan biaya yang relatif lebih murah dan waktu yang relatif lebih singkat. Pembuatan sebuah obat dapat menghabiskan biaya sebanyak USD 1 juta dan memerlukan waktu selama 12-15 tahun [6]. Salah satu metode proses penemuan obat yang dapat dilakukan untuk mengatasi mahalanya biaya dan lamanya waktu dalam proses penemuan obat adalah dengan memanfaatkan bahan alam sebagai bahan obat [7]. Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk proses *screening* bahan obat dalam jumlah yang besar adalah metode *high throughput screening* (HTS) [8]. Pengujian bahan obat baik yang dilakukan dengan menggunakan metode HTS atau metode-metode *screening* lainnya dapat terhadap berbagai jenis sel (*cell-based*) maupun molekul (*molecular-based*).

2.1.1 Pembangunan *Extract Library* (Bank Ekstrak)

Ketersediaan ekstrak bahan alam dalam jumlah yang mencukupi (selanjutnya ditulis *extract library*) sangat diperlukan dalam proses penemuan obat melalui metode *screening* [8]. Dengan rata-rata perbandingan antara obat dengan ekstrak 1:1000, jumlah ini masih lebih baik jika dibandingkan dengan bahan kimia sintetik. Lebih jauh lagi,

senyawa bioaktif pada bahan alam tidak identik dengan senyawa tunggal, melainkan merupakan sinergi dari senyawa yang berbeda-beda [9], [10].

Indonesia memiliki potensi bahan alam yang melimpah yang memiliki potensi sebagai bahan obat baik di daratan maupun di lautan. Salah satu koleksi yang terkenal adalah koleksi sekitar 2000 tanaman herbal di Pusat Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Kementerian Kesehatan, Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah. Dari koleksi ini saja dapat dikumpulkan puluhan ribu ekstrak dengan menggunakan pelarut dengan kepolaran yang berbeda-beda. Konsep dasar dari pengumpulan ekstrak ini adalah bahwa tidak ada satu pun ekstrak yang terbuang dari setiap tahapan ekstraksi. Dengan asumsi bahwa setiap ekstrak memiliki potensinya sendiri-sendiri, baik yang berasal dari pelarut polar maupun non polar. Koleksi ekstrak ini dapat digunakan oleh insitusi penelitian, universitas atau industri farmasi untuk melakukan berbagai kegiatan penelitian pada berbagai tahapan baik penelitian dasar, pra-klinis atau studi klinis. Dengan asumsi bahwa sekitar 500 fraksi dapat dihasilkan dari satu jenis tanaman, akan ada sekitar 1 juta ekstrak yang dapat dikumpulkan dari 2000 tanaman herbal yang tersedia seperti yang disebutkan di atas [11]. Salah satu tanaman lain yang sangat potensial sebagai bahan untuk koleksi ekstrak adalah bakau (*mangrove*) dan tanaman penyerta mangrove (*associate mangrove*) [12]. Menurut laporan Direktoral Jenderal Rehabilitasi Tanah dan Kehutanan Sosial, Kementerian Kehutanan Republik Indonesia dari 2007 dinyatakan bahwa Indonesia memiliki total area seluas 7.758.411 Ha habitat potensial bakau [13].

Untuk mewadahi koleksi ekstrak ini diperlukan tempat penyimpanan (*storage*) yang memadai pada setiap pusat koleksi ekstrak. Idealnya, fasilitas seperti ini berada di lembaga atau institusi pemerintah seperti Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia atau Perguruan Tinggi Negeri yang memiliki kapasitas untuk melakukan hal ini. Koleksi-koleksi dalam jumlah yang lebih kecil dapat dilakukan oleh masing-masing institusi. Semua koleksi ekstrak ini baik yang berupa koleksi besar maupun kecil perlu dimasukkan ke dalam sebuah sistem data (*database*) sehingga memudahkan dalam pemanfaatan, koordinasi dan pengawasannya.

2.1.2 Pendirian *Centers of Excellent*

Pembentukan *Centers of Excellent* (Pusat-Pusat Kecemerlangan) diperlukan untuk mewadahi kegiatan-kegiatan penelitian dalam bidang yang serupa. Pusat-pusat ini dapat dijadikan sebagai rujukan dan koordinasi khusus untuk jenis penyakit tertentu, baik sebagai tempat penyimpanan ekstrak, berbagai jenis kultur sel atau jaringan, peralatan

penelitian dan fasilitas pendukung lainnya. Pusat-pusat kecemerlangan ini juga yang akan dijadikan sebagai pusat pembangunan kapasitas bagi para peneliti dan staf-staf lainnya melalui berbagai kegiatan pelatihan, kursus singkat, dan sertifikasi untuk kompetensi tertentu.

2.1.3 Ruang Penyimpanan Ekstrak

Ruang penyimpanan ekstrak merupakan salah satu komponen paling penting yang perlu disediakan terlebih jika jumlah koleksi ekstrak sudah mencapai ratusan ribu bahkan jutaan ekstrak. Penyimpanan ekstrak harus menjamin bahwa ekstrak yang ada dapat bertahan dalam kurun waktu tertentu. Karena itu selain pengembangan metode ekstraksi, pengembangan metode penyimpanan ekstrak pun menjadi sangat penting.

2.1.4 Ruang Penyimpanan Sel dan Jaringan

Fasilitas lain yang perlu disediakan untuk menunjang kegiatan penemuan obat dari bahan alam ini adalah perlu tersedianya koleksi sel dan jaringan (*bio bank*) dari berbagai jenis organisme dari sel-sel mikroba sampai sel manusia. Ketersediaan *bio bank* ini sangat diperlukan agar memungkinkan untuk melakukan uji-uji biologi terhadap jenis penyakit tertentu.

2.1.5 Fasilitas Screening

Fasilitas *screening* dengan berbagai jenis peralatan dari mulai yang paling sederhana sampai dengan *high end* instrument perlu disediakan untuk melakukan proses penemuan obat dari bahan alam ini. Berbagai jenis strategi *screening* diantaranya adalah *high throughput*, *focused screen*, *fragment screen*, *structural aided drug design*, *virtual screen*, *physiological screen*, dan *NMR screen* [5]. Metode HTS khususnya, adalah salah satu metode yang terkini dalam penemuan obat yang sepanjang pengetahuan penulis, belum diperkenalkan di Indonesia. Dengan menggunakan metode HTS ini dapat dilakukan *screening* sejumlah besar senyawa dalam suatu uji yang umumnya dirancang untuk beroperasi pada sebuah piringan yang berisi 384 sumur atau lebih [8]. Metode HTS memungkinkan untuk melakukan *screening* bahan potensi obat sampai sebanyak 100000 per hari. Metode ini akan menjadi sangat unggul jika dikombinasikan dengan teknik komputasi biologi melalui *virtual screening* untuk mengurangi jumlah senyawa yang harus disaring.

2.1.6 Pusat Informasi Data

Pusat informasi data merupakan komponen lain yang sangat penting yang diperlukan untuk penyimpan dan pengolahan berbagai informasi yang terkait dengan ketersediaan simpanan ekstrak, pemanfaatan, dan pengawasan lalu lintas ekstrak. Pengawasan lalu lintas atau pendistribusian ekstrak menjadi sangat penting jika dikaitkan dengan isu keselamatan biologi (*biosafety*) dan keamanan biologi (*biosecurity*).

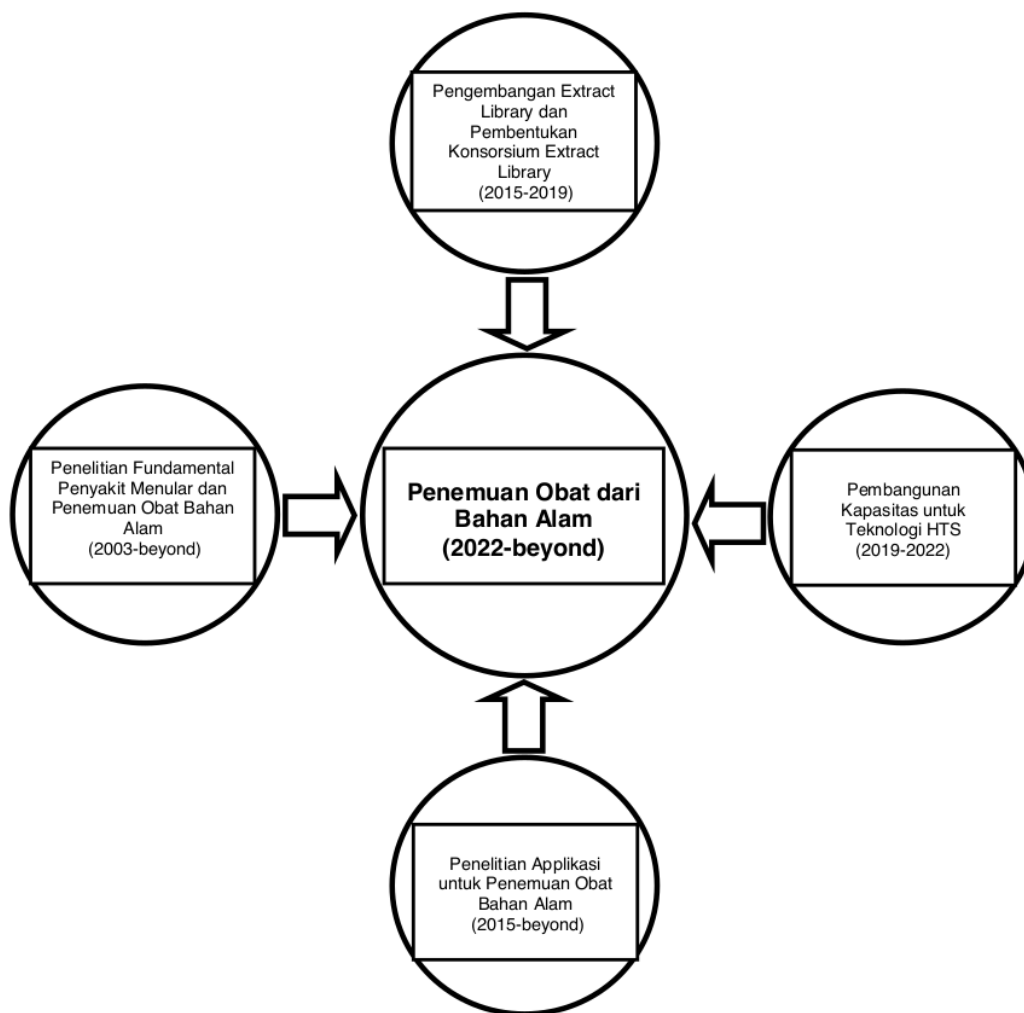
2.2 PETA JALAN

Penyusunan Peta Jalan (*Road Map*) merupakan sebuah keharusan dalam melakukan kegiatan penelitian terlebih dalam skala nasional. Peta Jalan yang disusun dalam kegiatan penemuan obat dari bahan alam ini tidak harus disusun dari awal. Bahkan sebaiknya diusahakan agar terhubung dengan Peta Jalan kegiatan serupa lainnya yang sudah ada terlebih dahulu baik yang bergerak pada bidang penelitian dasar maupun penelitian terapan. Namun demikian, penemuan obat harus menjadi pusat dari seluruh kegiatan yang dilakukan. Ilustrasi Peta Jalan untuk proses penemuan obat misalnya untuk bidang penyakit menular dapat dilihat pada Gambar 1. Peta Jalan ini merupakan Peta Jalan penelitian penulis yang memiliki ketertarikan dalam bidang penelitian penyakit menular.

3. LUARAN KEGIATAN

Beberapa luaran yang diharapkan dari kegiatan penelitian dalam bidang penemuan obat dari bahan alam ini diantaranya mencakup tetapi tidak terbatas kepada:

- 1) koleksi ekstrak (*extract library*) yang dapat digunakan untuk penemuan obat berbagai macam penyakit;
- 2) publikasi ilmiah dalam bentuk prosiding, jurnal, monograf, bab buku dan buku. Hal ini dalam rangka memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan;
- 3) produk-produk obat baru dalam berbagai bentuk seperti obat herbal (*jamu*), obat herbal terstandarisasi (OHT), obat fitofarmaka, dan obat modern.
- 4) paten dan hak cipta.



Gambar 1. Peta Jalan Penelitian Pengusul

4. MANFAAT KEGIATAN

Manfaat yang dihasilkan dari pembangunan extract library ini sangat luas diantaranya mencakup tetapi tidak terbatas kepada:

1. Ketersediaan bahan obat yang memadai yang memungkinkan dilakukannya proses penemuan obat dari bahan alam dengan relatif lebih cepat dan murah.
2. Memberikan kontribusi positif terhadap kemandirian bangsa dalam ketahanan obat-obatan.

3. Memberikan kontribusi sangat penting terhadap perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam proses penemuan obat dari bahan alam.
4. Meningkatkan perekonomian dengan semakin banyaknya kegiatan penelitian, budidaya tanaman dan perdagangan.
5. Memberikan kontribusi positif terhadap peningkatan kualitas kehidupan sosial masyarakat.
6. Memberikan kontribusi positif terhadap kegiatan konservasi, perlindungan dan pemanfaatan sumber daya alam hayati.
7. Memberikan kontribusi positif dalam rangka menjaga kedaulatan bangsa dalam konteks keselamatan, keamanan dan pertahanan biologi.

KESIMPULAN

Kemandirian bangsa dalam hal penyediaan bahan obat merupakan sebuah keperluan sekaligus keharusan. Hal ini sangat dimungkinkan untuk dilakukan mengingat negara Indonesia memiliki kekayaan alam yang sangat melimpah terutama yang berkaitan dengan biodiversitas. Penyediaan bahan obat-obatan dari bahan alam merupakan praktek yang sudah dilakukan sejak lama oleh bangsa-bangsa di dunia tidak terkecuali Indonesia. Karena itu seiring dengan perkembangan teknologi, perlu dilakukan upaya-upaya untuk mendorong percepatan penemuan obat-obatan dari bahan alam. Sayangnya, hal ini belum dilakukan oleh kita secara serius, terintegrasi dan terkoordinasi satu sama lain.

Adanya sebuah kerja sama melalui pembentukan konsorsium *extract library* merupakan langkah yang menurut penulis sangat perlu dan penting untuk dilakukan. Kegiatan-kegiatan yang dapat dilakukan oleh konsorsium seperti yang sudah disebutkan pada tulisan di atas seperti pengumpulan (koleksi) ekstrak, pembentukan pusat-pusat keunggulan, pembangunan kapasitas, dan penyediaan sarana-sarana yang diperlukan, diharapkan dapat menjamin tercapainya tujuan jangka panjang kegiatan ini, yaitu penemuan obat-obatan dari bahan alam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Universitas Swiss German yang telah memberikan dana penelitian kepada penulis melalui Faculty Research Fund (FRF) dan Central Research Fund (CRF). Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada Direktur dan staf Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Swiss German, Saudari Ayu Mutiara Hapsari

(Asisten Peneliti), dan seluruh pihak yang telah membantu kegiatan penelitian Penulis baik secara langsung maupun tidak langsung.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ministry of Health of Republic of Indonesia Report, 2012
- [2] Newman, D.J., and G.M. Cragg. 2012. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010, *Journal of Natural Products*. 75(3):311-335
- [3] Flora and Fauna International Report. 2010
- [4] Harvey, AL: Natural Products in Drug Discovery. 2008. *Drug Discovery Today*. 13(19-20):894-901.
- [5] Harvey, A.L. 2007. Natural products as a screening resource. *Current Opinion in Chemical Biology*. 11(5):480-4.
- [6] Hughes, J.P., S. Rees S., S.B. Kalindjian, and K.L. Philpott. 2011. Principle of Early Drug Discovery. *British Journal of Pharmacology*. 162(6):1239-1249.
- [7] Li, JW, J.C. Vederas. 2009. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science*. 325(5937):161-165.
- [8] Hassig, C.A., et al. Ultra-High-Throughput Screening of Natural Product Extracts to Identify Proapoptotic Inhibitors of Bcl-2 Family Proteins, *Journal of Biomolecular Screening*, 2014, 19(8):1201-1211.
- [9] Houghton, P. J., M.J. Howes, C.C. Lee, and G.J. Steventon. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. *Ethnopharmacol*. 2007, 110(3):391-400.
- [10] Williamson, E. M. 2001. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*. 8(5):401-9.
- [11] Audah, K.A. Proceedings of the International Conference on Innovation, Entrepreneurship and Technology, 25-26 November 2015, BSD City, Indonesia, ISSN: 2477-1538.
- [12] Bandaranayake, W.M. Bioactive compounds and Chemicals Constituents of Mangrove Plants, *Wetland Ecology and Management* 2002, 10:421-452.
- [13] Kusmana, C. 2013. Distribution and Current Status of Mangrove Forest di Indonesia. *Mangrove Ecosystem of Asia*, pp.37-60.

PENGEMBANGAN EXTRACT LIBRARY DARI BIODIVERSITAS INDONESIA

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

oglethorpe.edu

Internet Source

1%

2

majalah.tempo.co

Internet Source

1%

3

Aulia Arif Iskandar, Elnora Listianto Lie, Kholis Abdurachim Audah, Rose Khasana Dewi.

"Cervical Cancer Image Processing with Convolutional Neural Network for Detection", 2022 4th International Conference on Biomedical Engineering (IBIOMED), 2022

Publication

<1%

4

Jason Darmadi, Razethy Rahayu Batubara, Sandiego Himawan, Norma Nur Azizah et al.

"Evaluation of Indonesian mangrove *Xylocarpus granatum* leaves ethyl acetate extract as potential anticancer drug", Scientific Reports, 2021

Publication

<1%

5

eprints.perbanas.ac.id

Internet Source

<1%

6	www.jsce.ir Internet Source	<1 %
7	adoc.tips Internet Source	<1 %
8	yusufinthehouse.wordpress.com Internet Source	<1 %
9	www.scribd.com Internet Source	<1 %
10	Abd. Malik, Aktsar Roskiana Ahmad, Ahmad Najib. "PENGUJIAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK TERPURIFIKASI DAUN TEH HIJAU DAN JATI BELANDA", Jurnal Fitofarmaka Indonesia, 2017 Publication	<1 %
11	elsyara15.wordpress.com Internet Source	<1 %
12	id.123dok.com Internet Source	<1 %
13	jdih.bpkp.go.id Internet Source	<1 %
14	prosiding-pkmcsr.org Internet Source	<1 %
15	aip.scitation.org Internet Source	<1 %

divemagindonesia.com

16

Internet Source

<1 %

17

docplayer.com.br

Internet Source

<1 %

18

eprints.ums.ac.id

Internet Source

<1 %

19

es.scribd.com

Internet Source

<1 %

20

fauziyusupandi.wordpress.com

Internet Source

<1 %

21

issuu.com

Internet Source

<1 %

22

repositorio.ufscar.br

Internet Source

<1 %

23

repository.its.ac.id

Internet Source

<1 %

24

wayanfm.lecture.ub.ac.id

Internet Source

<1 %

25

www.coursehero.com

Internet Source

<1 %

26

www.sindonews.com

Internet Source

<1 %

27

www.training-pertambangan.com

Internet Source

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On