Activity of Protein Fraction from Jatropa curcas As Anticancer on p53 Expression in Mice Skin Exposed to DMBA and UVB

by Hanif Nasiatul Baroroh

Submission date: 29-Mar-2023 07:42AM (UTC+0700)
Submission ID: 2049501335
File name: Artikel_JIFI_a.n_Hanif_Unsoed_revisi_1.docx (207.81K)
Word count: 2807
Character count: 17370

Aktivitas Fraksi Protein *Jatropa curcas* Sebagai Antikanker Terhadap Ekspresi P53 pada Kulit Mencit Pasca Pemaparan DMBA dan UV B

Hanif Nasiatul Baroroh, Warsinah, Harwoko
Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman
Jl.Dr.Soeparno, Kampus Karangwangkal, Purwokerto
Email : h_baroroh@yahoo.co.id

ABSTRACT

Ultraviolet (UV) radiation and 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DMBA) damage to skin cells from repeated exposure can lead to the development of cancer. UV radiation induces skin cancer can be seen from the increased cell death through apoptosis mechanism. Apoptosis can be seen through the observation that expression of P53 protein is a protein proapoptosis. This study aims to determine the antiproliferative effects of protein fractions from *Jatropa curcas* leaves against skin cancer cells through the expression of P53 protein in mice induced DMBA and UVB. This study used 40 mice divided into 4 groups. Group 1 was the control group without treatment. Group 2 was induced 0.2% DMBA (200µl/mice) and UVB (5x/week). Group 3 and 4 were induced 0.2% DMBA (200µl/mice) and UVB (5x/week) continued treatment with DMSO, and the protein fraction dose of 2 mg/0,1 ml, respectively. Immunohistochemistry examination from tissues skin of mice were performed by using p53 monoclonal antibody. The results showed that p53 expression was significantly different on group 2 (induced DMBA and UVB) and group 4 (protein fraction) ($p<0,05$). Expression of P53 was found to be highest in group with treatment by protein fraction dose of 2 mg/0,1 ml. The lowest expression was found in group with induced DMBA and UVB . Increased expression of P53 is a sign of apoptosis, so the protein *Jatropa curcas* has anticancer through induction of apoptosis.

Keywords : *Jatropa curcas*, Skin cancer, P53, Apoptosis

ABSTRAK

Radiasi ultraviolet (UV) dan 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DMBA) dapat menyebabkan kerusakan sel kulit yang bisa menyebabkan kanker. Radiasi UV dapat menginduksi kanker kulit melalui mekanisme kematian sel secara apoptosis. Terjadinya apoptosis ditandai dengan peningkatan ekspresi protein apoptosis P53. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiproliferatif fraksi protein dari daun *Jatropa curcas* pada kanker kulit melalui ekspresi protein P53 pada mencit yang diinduksi DMBA dan UVB. Penelitian ini menggunakan 40 mencit yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol tanpa perlakuan. Kelompok 2 didinduksi 0.2% DMBA (200µl/mencit) and UVB (5x/minggu). Kelompok 3 dan 4 diinduksi 0.2% DMBA

(200µl/mencit) and UVB (5x/minggu) dilanjutkan terapi dengan DMSO dan fraksi protein dosis 2 mg/ml. Pemeriksaan imunohistokimia dari jaringan kulit kanker dilakukan dengan antibodi monoklonal P53. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada jumlah sel yang mengekspresikan P53 pada kelompok 2 (DMBA dan UVB) dan kelompok 4 (fraksi protein) ($p<0,05$). Pada perlakuan dengan fraksi protein daun *J.curcas* menunjukkan peningkatan ekspresi protein P53. Peningkatan ekspresi P53 merupakan tanda terjadinya apoptosis, sehingga protein *J.curcas* memiliki potensi sebagai antikanker melalui induksi apoptosis.
Kata kunci : *Jatropa curcas*, Kanker kulit, P53, Apoptosis

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang memerlukan perhatian yang serius sebab kanker merupakan masalah utama kesehatan masyarakat di Amerika Serikat dan negara berkembang. Insidensi kanker kulit di Amerika Serikat dapat menyebabkan kematian satu dari 4 orang penderita[1]. Sekitar 100 penderita kanker kulit per 100.000 penduduk per tahun di Belanda. Di Indonesia kanker kulit semakin meningkat sesuai dengan bertambahnya usia[2]. Dijk *et al*. mengatakan kenaikan dosis paparan dari sinar Ultraviolet (UV) B dapat meningkatkan resiko terkena kanker kulit [3]. Menurut Manoharan *et al*. pemberian berulang senyawa 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DMBA) dapat mengakibatkan kanker pada mencit[4]. Komponen UVB dari radiasi matahari dan DMBA bertanggung jawab terbentuknya senyawa mutagenik yang menyebabkan mutasi p53 pada kasus kanker kulit [5].

Pengatasan kanker umumnya didasarkan pada upaya pengangkatan jaringan atau dengan mematikan sel kanker tersebut serta meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan terhadap sel normal. Pengatasan ini harus diimbangi dengan kemoterapi atau penyinaran dengan sinar x dengan harapan menghambat proliferasi sel kanker dan mengatasi kemungkinan sel yang telah mengalami metastasis [6].

Usaha penyembuhan kanker dengan obat (farmakoterapi) atau dengan senyawa kimia (kemoterapi) pada umumnya belum mampu memberikan hasil yang memuaskan, sehingga dijumpai cara-cara pengobatan alternatif antara lain dengan obat tradisional[7]. Cara pengobatan dengan menggunakan tanaman obat tradisional tersebut umumnya belum mempunyai dasar rasional baik secara laboratorium maupun klinis.

Jarak pagar (*Jatropa curcas* Linn) adalah salah satu tanaman yang berpotensi sebagai anti kanker, anti bakteri dan anti inflamasi [8]. Tanaman jarak pagar mengandung senyawa saponin, polifenol, dan flavanoid yang berkasiat sebagai obat borok, obat kumur, obat udem, anti bengkak, rheumatic dan rasa nyeri[9]. Baroroh dan Warsinah melaporkan bahwa ekstrak etanol daun jarak pagar dengan dosis 300 mg/ kg berat badan tikus yang diberikan secara per oral dapat menghambat peradangan sebesar 23,25%, dan dosis 500 mg/kg berat badan yang diberikan pada tikus dapat mengurangi rekruitmen neutrofil pada kaki tikus [10]. Akar, batang dan daun *J.curcas* memilki aktivitas sitotoksik terhadap *human colon adenocarcinoma* dan *human hepatocytes* [11]. Telah dilaporkan bahwa protein yang didisolasi dari daun jarak pagar memiliki aktivitas pemotongan DNA plasmid superkoil yang membuktikan keberadaan *ribosome-inactivating proteins* (RIPs) [12]. Aktivitas nuklease dari RIPs menyebabkan kerusakan DNA dan akan meningkatkan ekspresi p53 yang akan memacu terjadinya apoptosis [13]. RIP telah diketahui sebagai *therapeutic agent* yang dapat menyebabkan kematian sel kanker dengan cara memacu apoptosis [13,14]. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dikembangkan penelitian tentang potensi protein yang diisolasi dari daun *J. Curcas* dalam menghambat proliferasi kanker kulit pada mencit yang diinduksi DMBA dan pemaparan sinar UV B melalui ekspresi P53.

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas, *sentrifuge*, ultrasentrifugator, pH-meter, alat elektroforesis gel agarosa, *microwave*, lampu UVB (Philips®40W/12RS Ultraviolet B, 6 buah lampu), alat pencukur elektrik, spuit, mikroskop cahaya Olympus CH-12. Bahan penelitian berupa daun jarak pagar (*Jatropa curcas* L.) akan diambil dari Kecamatan Kedungbanteng Banyumas, bahan untuk mengekstraksi protein daun *J. curcas L.*, buffer natrium fosfat 5 mM yang mengandung 0,14 M NaCl pH 7,2; buffer natrium fosfat 5 mM pH 6,5 tanpa NaCl, aseton (*E.Merck*), mencit betina galur Balb/c berumur satu setengah bulan dengan bobot badan seragam (20-30 gram), larutan 9,10-dimethyl benz[α] anthracene (DMBA) (*Sigma*) 0,2% b/v dalam aseton dan e*nhancer* dimetil sulfoksida (DMSO) (*E.Merck*).

Jalannya Penelitian

1. **Fraksinasi protein dari daun *Jatropa curcas* L.**

Sebanyak 64,46 gram daun *Jatropa curcas* L. segar ditambah 80 ml buffer dengan NaCl pH 7,2 kemudian diblender hingga halus dan disaring. Cairan hasil penyaringan kemudian diultrasentrifus pada 15.000 g selama 15 menit suhu 4^0C. Beningan (supernatan) tersebut kemudian dibagi dalam konikel-konikel sebanyak 15 masing-masing 5 ml dan dimasukkan dalam es agar kondisinya dingin. Setelah itu, ditambah aseton dengan perbandingan 1:1 selanjutnya disentrifuge dengan skala 8 pada 1288 g selama 20 menit. Hasil sentrifus diambil endapannya sedangkan beningannya dibuang. Endapan dikumpulkan untuk uji antiproliferatif pada mencit.

2. **Induksi karsinogenesis terhadap hewan Uji**

Mencit sebanyak 40 ekor dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing kelompok berjumlah 10 ekor mencit dengan perlakuan yang berbeda. Masing-masing kelompok mencit ditempatkan pada kandang dengan kelembaban nisbi 98%, suhu kamar 28-32 C, diberi makan pellet dan diberikan air minum. Adapun pembagian kelompok sebagai berikut Kelompok 1 tanpa perlakuan sebagai kontrol, Kelompok 2 diinduksi DMBA dan pemaparan UVB tanpa terapi, Kelompok 3 diinduksi DMBA dan pemaparan UVB selanjutnya diterapi dengan DMSO+ buffer, Kelompok 4 diinduksi DMBA dan pemaparan UVB selanjutnya diterapi protein daun *J curcas* (dosis 2 mg/0,1 mL fraksi protein).

Induksi karsinogenesis dilakukan dengan pengolesan DMBA 0,2% dalam aseton dosis tunggal pada punggung mencit kelompok B, C, D , E dan F yang telah dicukur (200μL/mencit), kemudian diistirahatkan selama 2 hari dan selanjutnya diinduksi dengan pemaparan UV B kronik (UV B dosis 0,4 J/cm^2 sekali sehari, 5 kali per minggu) selama 6 menit. Pemaparan sinar UVB dihentikan saat semua kelompok perlakuan dengan UVB insidensi sebesar 60 %, mengalami yaitu setelah pemaparan UVB ke-40 (akhir minggu ke-8). Pada akhir minggu ke 8, tiga mencit pada masing-masing kelompok dinekropsi untuk uji tahap satu (terminasi post UV).

3. **Perlakuan fraksi protein pada mencit terinduksi kanker**

Perlakuan (terapi) dengan fraksi protein dilakukan setelah selesai paparan UVB pada minggu ke 8, setiap hari dengan cara dioleskan pada punggung mencit, dengan dosis sesuai dosis kelompoknya sampai minggu ke 12. Sesaat sebelum aplikasi protein, mencit diolesi dengan DMSO. Pada akhir minggu ke 12 , 3 mencit pada masing-masing kelompok dinekropsi untuk uji tahap dua.

4. Pengamatan ekspresi protein P53 dengan metode imunohistokimia

Jaringan kulit yang telah diperoleh dengan mengambil pada bagian punggung mencit dipotong dengan panjang 1 cm dan lebar 0,5 cm dan diawetkan dalam formalin 10%. Tahap selanjutnya adalah pembuatan preparat dari jaringan kulit tersebut sebagai pretretament imunohistokimia.

Tahapan berikutnya merupakan proses imunohistokimia dengan metode tidak langsung. Langkah pertama dilakukan penginkubasian dengan antibodi primer yang mengenali protein P53 dan dilakukan pencucian dengan PBS sebanyak 3 kali selama 5 menit. Setelah itu,dilakukan pemberian streptavidin peroksidase sebagai langkah ketiga dengan cara diteteskan pada objek glass selama 5 menit dan dilakukan pencucian dengan PBS 3 kali selama 10-15 menit. Diinkubasi dalam DAB selama 5-15 menit diikuti pencucian dengan air kran. Selanjutnya direndam dalam hematoksilin selama 3-4 menit kemudian dicuci dengan air kran selama 10-15 menit. Tahap yang terakhir yaitu preparat ditetesi dengan mounting fluid dan ditutup deckglass. Pengamatan ekspresi P53 pada kanker kulit mencit diamati dengan mikroskop cahaya Olympus CH-12 dengan perbesaran 400 kali.

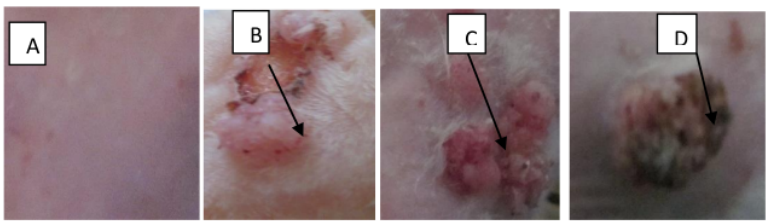
5. Analisis Data

Analisis ekspresi protein P53 dilakukan dengan mengamati ada atau tidaknya peningkatan ekspresi protein tersebut setelah pengaplikasian fraksi protein daun *J.curcas* pada kulit mencit yang terkena kanker. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus CH-12 dengan perbesaran 100-400 kali terhadap daerah epidermis kulit. Ekspresi protein P53 diamati pada bagian epidermis karena kanker kulit yang terbentuk akibat paparan kronik UVB terjadi di bagian epidermis. Sel yang mengekspresikan P53 akan berwarna coklat pada inti selnya. Sedangkan, sel yang tidak mengekspresikan P53 akan berwarna biru pada semua bagian selnya. Perhitungan jumlah sel yang mengekspresikan P53 dilakukan dengan menghitung sel pada daerah yang berbeda-beda dengan

luas yang sama dan hasilnya kemudian dirata-rata pada kulit normal, kontrol, dan sampel kemudian dibandingkan hasil perhitungan sel tersebut dan dianalisis dengan Anova dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah pemaparan UVB dan DMBA, respon yang teramati adalah mencit menjadi lebih agresif dibandingkan kelompok mencit yang tidak mandapatkan paparan UVB (mencit kontrol) serta mengalami kemerahan (eritema) pada kulitnya. Hasil penginduksian kanker kulit menunjukkan bahwa dari keseluruhan mencit yang diinduksi kanker kulit, nodul tumor pertama kali muncul setelah 14 kali paparan UVB kemudian disusul mencit-mencit lain pada paparan UVB selanjutnya. Setelah pemaparan UVB ke-40 (akhir minggu ke-8) terlihat penampakan nodul tumor seperti pada gambar 1. Sedangkan, kelompok kontrol sehat tidak satu pun menunjukkan nodul tumor.

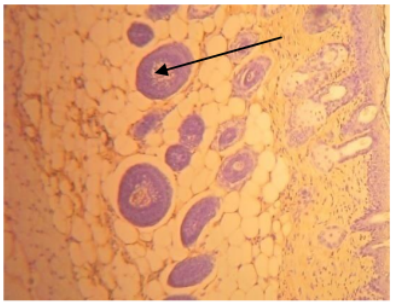


Gambar 1. Nodul tumor pada kulit mencit yang diinduksi UVB dan DMBA

Kulit normal (A); nodul jenis fibroma (B dan C) dan nodul jenis papiloma (D)

Pengamatan nodul tumor dilakukan secara makroskopik. Ciri makroskopik dari jenis papiloma yang teramati pada penelitian ini adalah: bentuk bulat atau oval, berbentuk papul kecil saat awal pertumbuhan, berwarna kehitaman saat membesar. Tumor jenis fibroma memiliki ciri: tumbuhnya lebih lambat dibanding jenis lain, terlihat kokoh karena tumbuh dari lapisan yang lebih dalam (Gambar 1 C). Jenis kanker kulit yang banyak ditemukan di dunia ialah karsinoma sel basal (basalioma), karsinoma sel skuamosa (squamous cell carcinoma) dan melanoma maligna [2].

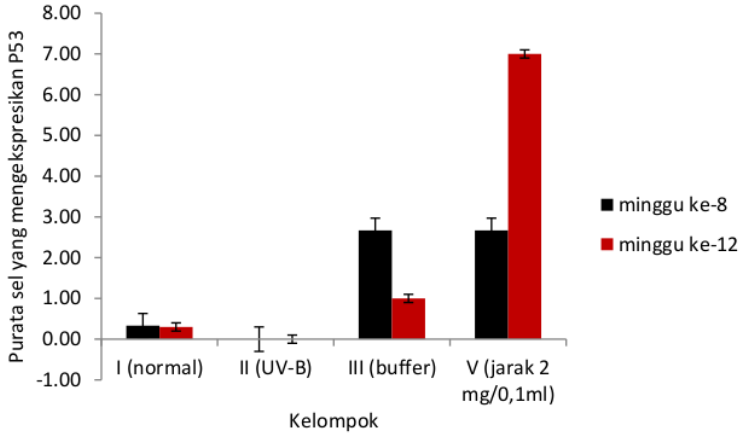
Hasil pengamatan jumlah sel yang mengekspresikan protein P53 ditunjukkan oleh gambar 3. Ekspresi protein P53 diamati pada bagian epidermis karena kanker kulit yang terbentuk akibat paparan kronik UVB terjadi di bagian epidermis [15]. Sel yang mengekspresikan P53 akan berwarna cokelat pada intinya sedangkan membran sitoplasmanya berwarna biru (gambar 2). Sedangkan, sel yang tidak mengekspresikan P53 akan berwarna biru pada semua bagian selnya. Hasil pengamatan tahap 2 atau setelah terapi selama 4 minggu menunjukkan jumlah sel yang mengekspresikan P53 dari kelompok kontrol UVB dan kelompok kontrol bufer adalah lebih kecil daripada kelompok perlakuan protein. Bahkan pada kelompok UVB tidak ada sel yang mengekspresikan protein P53.



Gambar 2. Ekspresi P53 pada jaringan kulit yang diinduksi UVB dan DMBA (ditunjukkan tanda panah hitam)

Penentuan dosis protein daun jarak pagar didasarkan pada konsentrasi protein daun jarak pagar yang memiliki aktivitas pemotongan DNA supercoil [12]. Hasil analisis statistik data menunjukkan bahwa saat terminasi akhir kelompok tanpa perlakuan (normal) tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan protein ($p>0,05$). Kelompok perlakuan protein jarak pagar dosis 2 mg/0,1mL berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol buffer dan kontrol UVB ($p<0,05$).

Kelompok dosis 2 mg/0,1 ml mengalami peningkatan jumlah sel yang mengekspresikan protein P53 sebesar 2,62 x dibanding kontrol UVB dan DMBA sedangkan kelompok kontrol dapar mengalami penurunan.



Gambar 3. Jumlah sel yang mengekspresikan protein P53 pada kelompok perlakuan

Apoptosis sering dikenal dengan sebagai kematian sel terprogram. Salah satu mekanisme terjadinya apoptosis adalah adanya kerusakan DNA yang akan memacu protein p53 untuk upregulasi ekspresi dari protein proapotosis (Bax, Bad) sehingga mitokondria mengeluarkan sitokrom c yang menyebabkan terjadinya apoptosis [16]. Pada kanker karena terjadinya mutasi pada gen p53 sehingga mekanisme apoptosis menghilang [17]. Hal ini terlihat pada kelompok kontrol UVB dengan tidak adanya sel yang mengekspresikan protein P53 (gambar 3). Pada kelompok buffer jumlah sel yang mengekspresikan protein P53 juga sedikit dengan rata-rata 1.

Radiasi UV memiliki peran yang penting dalam kanker kulit karena dapat merusak sel keratinosit untuk transformasi neoplastik [18]. Radiasi UV yang terus menerus dapat menyebabkan kerusakan DNA permanen.

Tabel 2 . Peningkatan jumlah sel yang mengekspresikan protein P53 pada berbagai jaringan kulit yang telah diinduksi DMBA dan UV-B dengan perlakuan Fraksi protein *J.curcas*

Perlakuan	Peningkatan ekspresi protein P53
DMBA+UV-B	0
Fraksi protein *J.curcas*	2,62x

Setelah pemaparan UV adalah kerusakan DNA pada keratinosit yang menginduksi p53 kemudian p53 akan meregulasi protein, sehingga siklus sel terhenti dan terjadi perbaikan DNA. Bila

kerusakan tidak dapar diperbaiki, maka akan terjadi apoptosis. Radiasi UV menyebabkan mutasi pada p53. Mutasi pada gen p53 menyebabkan proliferasi yang tidak normal sehingga memacu terjadinya kanker [15]. Jalur lain adalah penekanan respon imun oleh UV juga dapat mengakibatkan terjadinya kanker kulit [18,19]. Protein p53 merupakan tumor suppresor protein yang bertanggung jawab pada mekanisme apoptosis sel kanker. Mekanisme tersebut merupakan regulasi repair suatu sel yang terinduksi kanker. Ekspresi protein p53 spesifik terjadi pada sel-sel yang membutuhkan regulasi kematian terprogram yang disebut apoptosis [5]. Peningkatan ekspresi P53 merupakan salah satu tanda terjadinya apoptosis, sehingga protein *Jatropa curcas* memiliki potensi sebagai antikanker karena salah satu penyebab terjadinya kanker adalah kemampuan dalam menghidari mekanisme apoptosis [17]. Hasil penelitian menunjukkan protein yang diisolasi dari daun jarak pagar berpotensi memacu apoptosis melalui peningkatan ekspresi p53.

Simpulan

Protein daun *Jatropa curcas* dosis 2 mg/0,1 ml memiliki aktivitas antiproliferasi pada mencit yang diinduksi DMBA dan UVB ditandai dengan peningkatan ekspresi protein P53. Protein *Jatropa curcas* memiliki potensi sebagai antikanker dengan menginduksi apoptosis.

Ucapan Terima kasih

Terima kasih kepada DP2M Dikti yang telah membiayai penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Health Information for World, World Health Organisation, (Online). 2005 (diunduh 28 April 2009). Tersedia URL hyperlink : http: // diahome.org/content/abstract/2005/dij991, pdf,.
2. Azamris. Kanker Kulit di Bangsal Bedah RS Dr. M.Djamil Padang Januari 2002-Maret 2007. CDK. 2011. 38 (2).
3. Dijk M, Robbins, Cotran., Diseases of Skin Cancer. Health Information. 2007 (Diakses tanggal 10 Februari 2009). Tersedia URL: http//bulogni Org/conten/abstract/2003/dij893, pdf.
4. Manoharan S, Muneeswaran M, Baskaran N. Chemopreventive efficacy of berberine in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) induced skin carcinogenesis in Swiss albino mice. Int. J. Res. Pharm. Sci. 2010 . 1(4) : 521-529.

5. Wu Y, Xing D, Liu L, Gao B. Regulation of Bax activation and apoptotic response to UV irradiation by p53 transcription-dependent and independent pathways. Cancer Lett. 2008. 271:231-9.
6. King RJB. Cancer Biologi. Second edition. Pearson Education Limited. London. P. 2000. 149-168.
7. Ma'at S., Obat Tradisional Untuk Pelayanan Kesehatan Formal. Prosiding Seminar Nasional Tanggal 5 September 2004 di Surabaya. 2004. 45-49.
8. Hutapea JR.. Inventaris Tanaman Obat Indonesia. Jilid III. Departemen Kesehatan RI, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2004. 29-30.
9. Amijoyo S. Tanaman obat Asli Indonesia. Penerbit Pustaka. Jakarta. 1998.
10. Baroroh HN, Warsinah. Antiinflammatory activity of ethanolic extract of leaves of Jarak Pagar (*Jatropa curcas* L.) and Neutrophils Profile in rats Foot Induced Carrageenan. Proceedings of International Conference On Medicinal Plants. 2009.
11. Oskueian E, Abdullah N, Saad WZ, Omar AR, Ahmad S, Kuan WB, Zolkifli NA, Hendra R, Wan Ho Y. Antioxidant, Antiinflammatory and Anticancer Activities of Methanolic Extracts from *Jatropha curcas* Linn, J. Med Plants Res., 2011. 5(1), 49-57.
12. Baroroh, H., N., Warsinah, Harwoko, , The Cleaving Activity Assay on Supercoiled DNA by protein fraction from *Jatropa curcas* leaves. Proceedings of The First International Conference on Medicine and Health Sciences; Interprofessional Education: Walking Through Collaborative Learning to Collaborative Practice. 2011.
13. Narayanan S, Surendranath K, Bora N, Surolia A & Karande A. 2005.Ribosome inactivating proteins and apoptosis. FEBS Lett .2005. 579:1324–1331.
14. Kumari BDR, Kumar SP, Ribosome Inactivating Proteins: An overview. Journal of Pharmacy Research. 2011. 4(3): 769-772
15. Ouhit dan Ananthaswamy. Efek Pemaparan UVB Terhadap Pembentukan Keratinosit, Majalah Farmasi Indonesia. 2002. 14 (2), 24-28.
16. Fridman SJ, Lowe SW. Control of apoptosis. Oncogene. 2003. 22: 9030-9040.
17. Hanahan D, Weinberg RA, The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000. 100: 57-70.
18. Ueda M, Sismindari, Sujadi, Yulies. Respon Imun Akibat Pemaparan UVB Dilihat Harga IgG dan IgA pada Mencit, J. Nature. 2000. 11(1): 36-39.
19. Widyarini S, Sismindari, Sudjadi. Efek Pemaparan UVB pada Mencit yang Diinduksi DMBA dengan Variasi Dosis. Majalah Farmasi Indonesia. 2005. 11(1): 25-30.

Activity of Protein Fraction from Jatropa curcas As Anticancer on p53 Expression in Mice Skin Exposed to DMBA and UVB

ORIGINALITY REPORT

15%	14%	4%	3%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	backupccrc.wordpress.com Internet Source	3%
2	natur.ejournal.unri.ac.id Internet Source	2%
3	Edy Meiyanto. "PENINGKATAN EKSPRESI p53 OLEH EKSTRAK ETANOLIK RUMPUT MUTIARA (Hedyotis corymbosa) PADA SEL HEPAR TIKUS SPRAGUE DAWLEY TERINDUKSI 7,12-DIMETILBENZ[a]ANTRASENA", Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia, 2015 Publication	2%
4	eprints.ums.ac.id Internet Source	2%
5	nanopdf.com Internet Source	1%
6	perpustakaan.litbang.kemkes.go.id Internet Source	1%
7	journal.uin-alauddin.ac.id Internet Source	1%

8	garuda.kemdikbud.go.id Internet Source	1 %
9	jurnal.unsyiah.ac.id Internet Source	1 %
10	repository.usd.ac.id Internet Source	1 %
11	farmasi.unsoed.ac.id Internet Source	1 %

Exclude quotes	On	Exclude matches	< 1%
Exclude bibliography	On		