

A1b23.JKM_Eva.pdf

by

Submission date: 25-Jun-2023 02:45PM (UTC+0700)

Submission ID: 2122152601

File name: A1b23.JKM_Eva.pdf (220.5K)

Word count: 2653

Character count: 15829

**AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN ANTIMALARIA SENYAWA FENOLIK DARI Daun
Macaranga beccariana Merr.**

**ANTIOXIDANT AND ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF PHENOLIC COMPOUNDS
FROM LEAVES OF *Macaranga beccariana* Merr.**

Eva Marlina*¹, Chairul Saleh¹, Medi Hendra²

¹ Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

² Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Corresponding Author : eva_samarinda@yahoo.com

Submit : 30 Maret 2018

Accepted : 18 Mei 2018

ABSTRACT

Macaranga beccariana Merr. is an endemic plant of Kalimantan which is no report yet about its biological activity and isolated compounds. Therefore, in order to know the potency of *M. beccariana*, determination of antioxidant and antimalarial activities along with isolation of bioactive compounds from this plant must be carried out. In this research, the leaves of *M. beccariana* was extracted using methanol to obtain methanol extract. Furthermore, the extract was separated and purified to obtain compound **1** and compound **2**. Based on structure elucidation using spectrometer analysis including UV, ¹H and ¹³C NMR, compounds **1** and **2** which belong to phenolics were identified as 4-hydroxybenzoic acid and 3,4-dihydroxybenzoic acid, respectively. Moreover, antioxidant activity using DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) and antimalarial activity towards *Plasmodium falciparum* strain 3D7 using Giemsa staining were performed. Rutine and chloroquine difosfat were used as positive controls for antioxidant and antimalarial, respectively. The results showed that the methanol extract of *M. beccariana* and its isolated compounds (**1** and **2**) are active for those activities. It can be concluded that the leaves of *M. beccariana* has good potency as antioxidant and antimalarial agents.

Keywords : *Macaranga beccariana* Merr., 4-hydroxybenzoic acid, 3,4-dihydroxybenzoic acid, antioxidant, antimalarial

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit tropis yang disebabkan oleh parasit protozoa yaitu *Plasmodium* melalui vektor nyamuk *anopheles* [1]. Artemisin merupakan satu contoh obat malaria yang sering digunakan oleh masyarakat dan memiliki mekanisme kerja yang dapat mengaktivasi heme melalui sifat oksidan radikal melalui reaksi radikal alkilasi yang dapat merusak protein dan DNA sporozoit [2]. Berdasarkan mekanisme kerja antimalaria ini maka dapat dikatakan bahwa aktivitas antimalaria juga memiliki korelasi dengan aktivitas antioksidan.

Akhir-akhir ini, *Plasmodium* mengalami mutasi dan resisten terhadap klorokuin sehingga perlu mendapat perhatian peneliti dalam menemukan obat malaria baru yang efektif dan selektif. Pemanfaatan tanaman obat yang secara turun-menurun ternyata mampu menarik perhatian para peneliti untuk mengembangkan pencarian sumber alam yang dapat berfungsi untuk mengobati penyakit khususnya untuk obat

malaria. Salah satu tanaman yang menarik untuk diteliti lebih lanjut adalah dari genus *Macaranga*. Di Indonesia, tumbuhan ini dikenal sebagai 'mahang'. Tanaman ini diketahui mengandung senyawa fenolik golongan flavonoid dan stilbenoid. Berdasarkan studi literatur, diketahui bahwa telah dilaporkan senyawa aktif antimalaria baru yang berasal dari *M. triloba*, yaitu 6-prenil-3'-metoksieriodiktiol, nimpaeol B, nimpaeol C, dan 6-farnesil eriodiktiol menunjukkan aktivitas antimalaria yang tinggi [3]. Senyawa dari tiga spesies *Macaranga* (*M. pearsonii*, *M. hosei* dan *M. Tanarius*) yaitu makapersoniin, 4'-O-metil-8-isoprenilnaringenin, lonkokarpol A, 4'-O-metil-8-isoprenileriodiktiol, 6-isoprenileriodiktiol, solofenol D dan nimpaeol A juga dilaporkan memiliki potensi sebagai obat antimalaria [4]. Selain itu, aktivitas antioksidan senyawa-senyawa turunan flavonoid tanaman *Macaranga* juga telah dilaporkan, yakni nimpaeol B, nimpaeol C, nimpaeol A, tanariflavanon C, tanariflavanon D dan makarangin

memperlihatkan sifat antioksidan lebih kuat dibandingkan dengan senyawa rutin [5-7].

Dua puluh tujuh spesies *Macaranga* dapat ditemukan keberadaannya di Kalimantan Timur dan 12 spesies diantaranya merupakan tanaman endemik Kalimantan, Salah satunya adalah *Macaranga beccariana* Merr. [8]. Hingga saat ini, belum ada laporan mengenai aktivitas biologi serta senyawa bioaktif dari *M. beccariana* sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan dan antimalaria ekstrak dari daun *M. beccariana* dan lebih lanjut dapat digunakan untuk pengembangan obat antimalaria baru.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan untuk menganalisis spektrum ^1H NMR dan ^{13}C NMR senyawa diperoleh dengan menggunakan spektrometer JEOL ECS 400 yang dioperasikan pada 500 (^1H) dan 125 (^{13}C) MHz dalam aseton- d_6 . Kolom kromatografi vakum (KVC), kromatografi tekan, dan kromatografi radial dilakukan dengan menggunakan Si gel 60 GF₂₅₄ dan Si gel 60 PF₂₅₄. Untuk analisis TLC, digunakan *pre-coated silica gel plates* (Merck Kieselgel 60 GF₂₅₄, 0,25 mm). Selain itu digunakan pula *rotary vacuum evaporator*, lampu UV, spektrometer UV-VIS, sentrifuge, dan mikroskop.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan antara lain metanol, *n*-heksana, etil asetat, kloroform, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*), larutan buffer asetat, Rutin, *Plasmodium falciparum* strain 3D7, DMSO, medium RPMI 1640, Giemsa, dan klorokuin difosfat.

Sampel Tanaman

Sampel tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun *Macaranga beccariana* Merr. yang diperoleh dari hutan Labanan Kabupaten Berau, Kalimantan Timur. Identifikasi sampel tanaman dilakukan di Herbarium Wanariset Kalimantan Timur.

Ekstraksi dan Pemurnian

Serbuk daun *M. beccariana* sebanyak 2 kg diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan metanol. Ekstrak yang diperoleh diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* hingga diperoleh ekstrak kasar methanol (150 gram).

Selanjutnya, ekstrak metanol tersebut dipartisi dengan menggunakan pelarut *n*-heksana

dan etil asetat menghasilkan ekstrak etil asetat (70 gram). Pemisahan ekstrak etil asetat dengan kromatografi cair vakum (KCV) menggunakan eluen *n*-heksana : etil asetat dengan peningkatan kepolaran secara gradien (9:1, 4:1, 7:3, 1:1, dan 3:7) menghasilkan tiga fraksi yaitu fraksi A-C. Fraksi A (23,5 gram) lebih lanjut lagi dipisahkan dengan menggunakan kolom kromatografi vakum dengan eluen *n*-heksana : etil asetat dengan peningkatan kepolaran (9:1, 4:1, 7:3, 1:1, dan 3:7) menghasilkan dua subfraksi utama yaitu subfraksi A1 dan A2. Pemisahan subfraksi A1 dengan kolom kromatografi tekan dengan eluen *n*-heksana : etil asetat (9:1, 4:1, 7:3), menghasilkan tiga subsubfraksi yaitu subsubfraksi A11, A12 dan A13. Pemurnian subsubfraksi A13 menggunakan kromatografi radial dengan eluen *n*-heksana : kloroform (1:1 – 3:7), menghasilkan senyawa **1** (12 mg) dan **2** (21 mg). Struktur molekul kedua senyawa tersebut ditentukan dengan menggunakan analisis spektroskopi UV, ^1H NMR dan ^{13}C NMR. Untuk penampak noda pada masing-masing hasil kromatografi menggunakan lampu UV dan pereaksi $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$.

Uji Aktivitas Antioksidan

Penentuan aktivitas antioksidan terhadap ekstrak kasar metanol daun *M. beccariana* dan senyawa hasil isolasi dilakukan dengan menggunakan pereaksi DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) dengan metode spektrometer UV pada λ 517 nm [9]. Uji aktivitas antioksidan ini dilakukan dengan cara melarutkan ekstrak dengan metanol dalam berbagai konsentrasi sebanyak 200 μL , kemudian, ditambahkan 200 μL larutan buffer asetat 0,1 M (pH 5,5) dan ditambahkan 100 μL larutan radikal DPPH 5×10^{-4} M. Setelah diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar (37 °C) diukur nilai absorbansinya. Selanjutnya nilai IC_{50} dapat dihitung melalui ekstrapolasi garis 50 % serapan larutan radikal DPPH dari senyawa uji. Dalam uji ini digunakan pula kontrol positif yakni Rutin.

Uji Aktivitas Antimalaria

Penentuan aktivitas antimalaria secara *in vitro* terhadap ekstrak kasar metanol daun *M. beccariana* dan senyawa hasil isolasi dilakukan dengan mengamati inhibisi pertumbuhan *Plasmodium falciparum* menggunakan pewarnaan Giemsa [10]. Penentuan aktivitas antimalaria dilakukan terhadap *P. falciparum* strain 3D7 yang sensitif terhadap klorokuin

adalah sebagai berikut, bahan uji dilarutkan dalam DMSO sebanyak 20 μL larutan dan diencerkan dengan 180 μL medium RPMI 1640 hingga diperoleh berbagai macam konsentrasi. Sebanyak 50 μL larutan uji yang telah diencerkan dimasukkan ke lempeng sumur mikro, kemudian ditambahkan 950 μL suspensi parasit dan diinkubasi selama 48 jam kemudian disentrifuge. Suspensi pekat bagian bawah, selanjutnya dibuat sediaan lapisan darah tipis (*monolayer*) yang diwarnai dengan Giemsa 20%. Bahan uji yaitu ekstrak metanol daun *M. beccariana* serta senyawa hasil isolasi dengan berbagai konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dilakukan sebanyak tiga kali pengukuran. Kontrol positif yang digunakan adalah klorokuin difosfat, kontrol negatif menggunakan pelarut tanpa ekstrak. Persentase parasitemia dan persentase hambatan pertumbuhan *P. falciparum* ditentukan dengan menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit di bawah mikroskop. Persentase parasitemia dan penghambatan dihitung dengan persamaan (1) dan (2). Selanjutnya untuk nilai IC_{50} ditentukan berdasarkan analisis probit dengan program SPSS.

$$\% \text{ Parasitemia} = \frac{\text{eritrosit yang terinfeksi}}{1000 \text{ eritrosit}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\% \text{ Penghambatan} = 100\% - \left(\frac{X_p}{X_k} \times 100\% \right) \quad (2)$$

Keterangan:

X_p = pertumbuhan perlakuan

X_k = pertumbuhan kontrol negatif

HASIL DAN PEMBAHASAN

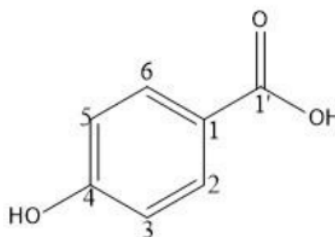
Struktur Senyawa Hasil Isolasi

Senyawa **1** yang diperoleh berwujud minyak yang berwarna kuning. Spektrum UV senyawa **1** dalam metanol memberikan serapan maksimum pada λ_{maks} nm ($\log \epsilon$) : 258,50 (0,597), dalam (MeOH+NaOH) λ_{maks} nm ($\log \epsilon$) : 296,50 (1,064). Serapan pada spektrum ultraviolet ini mengindikasikan bahwa senyawa **1** merupakan senyawa yang memiliki inti benzoil yang tersubstitusi hidroksi [11]. Spektrum ^1H NMR (400 MHz) senyawa **1** dalam DMSO-*d*₆ adalah δ_{H} (ppm) : 7,77 (2H, *d*, $J = 8,8$ Hz, H-2 dan H-6), 6,80 (2H, *d*, $J = 8,8$ Hz, H-3 dan H-5). Spektrum ^{13}C NMR adalah δ_{C} (ppm) : 122,3 (C-1), 132,0 (C-2 dan C-6), 115,6 (C-3 dan C-5), 162,1 (C-4), 167,9 (C-1').

Analisis spektrum ^1H NMR senyawa **1**, adanya sepasang signal *doublet* dengan *coupling* *ortho* pada daerah aromatik pada δ_{H} 7,77 ppm (J

= 8,8 Hz, H-2 dan H-6) dan 6,80 ppm ($J = 8,8$ Hz, H-3 dan H-5) mengindikasikan senyawa isolat memiliki substitusi *p*-hidroksifenil [12].

Analisis spektrum ^{13}C NMR senyawa **1** memperlihatkan lima sinyal karbon yang mewakili tujuh atom karbon yang terdiri dari empat atom karbon metin dan tiga atom karbon kuartener. Adanya satu sinyal karbon gugus karbonil pada δ_{C} 167,9 ppm dua sinyal oksiaril yakni pada δ_{C} 162,0 dan 167,9 ppm. Berdasarkan data analisis spektrum ^1H NMR dan ^{13}C NMR, mengindikasikan senyawa **1** adalah asam 4-hidroksibenzoat.

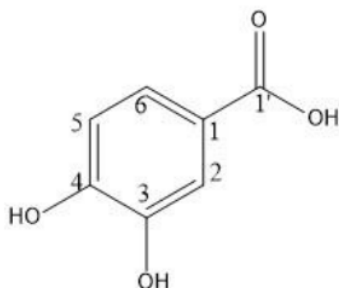


Gambar 1. Struktur senyawa 1

Senyawa **2** berwujud minyak berwarna kuning. Spektrum UV senyawa **2** dalam metanol memberikan serapan maksimum pada λ_{maks} nm ($\log \epsilon$) : 268,50 (0,793), dalam (MeOH+NaOH) λ_{maks} nm ($\log \epsilon$) : 293,50 (0,964). Serapan pada spektrum ultraviolet ini mengindikasikan bahwa senyawa isolat merupakan senyawa yang memiliki inti benzoil yang tersubstitusi hidroksi [11]. Spektrum ^1H NMR (400 MHz) senyawa **2** dalam DMSO-*d*₆ δ_{H} (ppm) : 7,29 (1H, *d*, $J = 2,0$ Hz, H-2), 7,24 (1H, *dd*, $J = 8,0$; 2,0 Hz, H-5), 6,74 (1H, *d*, $J = 8,0$ Hz, H-6). Pengaruh penggunaan pelarut DMSO-*d*₆, proton dari hidroksi tidak terdeteksi. Spektrum ^{13}C NMR (100 MHz) dalam DMSO-*d*₆, δ_{C} (ppm) : 122,4 (C-1), 117,1 (C-2), 145,4 (C-3), 150,5 (C-4), 115,6 (C-5), 122,2 (C-6), 167,9 (C-1').

Analisis spektrum ^1H NMR senyawa **2** memperlihatkan adanya tiga sinyal di daerah proton aromatik dengan sistem ABX yakni pada pergeseran kimia δ_{H} 7,04 ppm (*d*, $J = 2,6$ Hz), 6,87 ppm (*d*, $J = 8,4$ Hz) dan 7,24 ppm (*dd*, $J = 8,0$; 2,0) memberi indikasi bahwa senyawa hasil isolasi mempunyai substituen yang terikat pada 1, 3 dan 4 pada inti aromatik [13]. Analisis spektrum ^{13}C NMR senyawa **2** hasil isolasi memperlihatkan 7 sinyal karbon yang terdiri dari tiga atom karbon metin dan empat atom karbon kuartener. Satu sinyal karbon gugus karbonil

pada δ_c 167,9 ppm dan dua sinyal karbon oksiaril pada 150,5 dan 145,4 ppm mengindikasikan senyawa hasil isolasi adalah asam 3,4-dihidroksibenzoat.



Gambar 2. Struktur senyawa 2

Aktivitas Antioksidan

Hasil uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol dan dua senyawa isolasi ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol dan dua senyawa isolasi dari daun dari *M. beccariana*

Sampel	Nilai IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
Ekstrak metanol	126,96
Senyawa 1	50,84
Senyawa 2	64,00
Rutin	67,25

Dari nilai IC₅₀ pada Tabel 1, diketahui bahwa senyawa 1 memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan sampel yang lain karena nilai IC₅₀ paling kecil yaitu 50,84 $\mu\text{g/mL}$. Menurut Lisdawati dan Kardono (2006) sifat antioksidan suatu ekstrak yang mampu meredam radikal suatu ekstrak dikategorikan aktif apabila memiliki nilai IC₅₀ \leq 100 $\mu\text{g/mL}$, berpotensi sedang jika IC₅₀ 100-200 $\mu\text{g/mL}$ dan tidak aktif jika IC₅₀ > 200 $\mu\text{g/mL}$ [14]. Berdasarkan pada batasan ini, maka dapat dinyatakan bahwa ekstrak metanol *M. beccariana* berpotensi sedang sebagai antioksidan. Senyawa 1 (asam 4-hidroksi benzoat) dan senyawa 2 (asam 3,4-dihidroksibenzoat) dikategorikan aktif sebagai antioksidan karena memiliki nilai IC₅₀ 50,84 dan 64,00 $\mu\text{g/mL}$. Aktivitas antioksidan senyawa isolat lebih aktif daripada kontrol positif yakni senyawa rutin dengan IC₅₀ 67,25 $\mu\text{g/mL}$. Tingkat aktivitas antioksidan berdasarkan mekanisme peredaman radikal bebas suatu senyawa, nilai IC₅₀ < 10 $\mu\text{g/mL}$ termasuk

kategori sangat aktif, IC₅₀ = 10–100 $\mu\text{g/mL}$ aktif dan IC₅₀ > 100 $\mu\text{g/mL}$ termasuk dalam kategori tidak aktif [15].

Aktivitas Antimalarial

Analisis antimalarial ekstrak metanol dan dua senyawa isolasi dari daun *M. beccariana* ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji aktivitas antimalarial ekstrak metanol dan dua senyawa isolasi dari daun *M. beccariana*

Sampel	Nilai IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
Ekstrak metanol	1,43
Senyawa 1	1,89
Senyawa 2	1,61
Klorokuin difosfat	0,006

Menurut Kohler, *et al.* (2002), ekstrak yang memiliki nilai IC₅₀ < 25 $\mu\text{g/mL}$, aktif sebagai antimalarial. Berdasarkan nilai IC₅₀ pada Tabel 2, ekstrak metanol *M. beccariana* (1,43 $\mu\text{g/mL}$) termasuk kategori aktif sebagai antimalarial [16]. Ekstrak metanol *M. beccariana* berpotensi dikembangkan sebagai obat herbal antimalaria. Begitu pula dengan senyawa 1 (asam 4-hidroksibenzoat) dan senyawa 2 (asam 3,4-dihidroksibenzoat) termasuk kategori aktif dengan IC₅₀ 1,89 $\mu\text{g/mL}$ dan 1,61 $\mu\text{g/mL}$.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak metanol dan dua senyawa fenolik yang telah diisolasi dari tumbuhan *Macaranga beccariana* yakni asam 4-hidroksibenzoat (1) dan asam 3,4-dihidroksibenzoat (2) berpotensi aktif sebagai agen antioksidan dan antimalaria.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset dan Teknologi Pendidikan Tinggi, Republik Indonesia atas bantuan dananya untuk melakukan penelitian ini melalui BOPTN tahun 2017. Dan Kami juga mengucapkan terimakasih pada Herbarium Wanariset yang telah membantu dalam identifikasi tanaman.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Trigg, P. I. & Kondrachine, A.V. (1998). *The current global malaria situation*, in Irwin W. Sherman, *Malaria Parasite*

- Biology, Pathogenesis and Protection*. ASM Press, Washington DC, 11-22.
- [2] Wilcox, M., Bodeker, G., & Rasoanoivo, P. (2004), *Traditional medical plants and malaria*. CRC Press, London, 35-68.
- [3] Marlina, E. (2016). Hubungan struktur senyawa flavonoid macaranga kalimantan terhadap aktivitas antioksidan dan aktivitas antiplasmodial. Disertasi, Universitas Airlangga, 63-80.
- [4] Phommart, S., Sutthivaiyakit, P., Chimnoi, N., Ruchirawat, S., & Sutthivaiyakit, S. (2005). Constituents of the leaves of *Macaranga tanarius*. *J. Nat. Prod.*, 68, 927-930.
- [5] Sutthivaiyakit, S., Unganont, S., Sutthivaiyakit, P., & Suksamram, A. (2002). Diterpenylated and prenylated flavonoids from *Macaranga denticulata*. *J. Tetrahedron*, 58, 3619-3622.
- [6] Marlina E, Tjahtjandarie T. S, & Tanjung M., 2015, Isoprenylated flavanone derivatives from *Macaranga hosei* King ex Hook F. *Der Pharmacia Lettre*, 7(3), 153-156.
- [7] Zakaria, I., Ahmat, N., Jaafar, F. M., & Widyawaruyanti, A. (2012). Flavonoids with antiplasmodial and cytotoxic activities of *Macaranga triloba*. *J. Fitoterapia*, 83, 968-972.
- [8] Slik, J. W. F., Priyono, & Welzen, V. P. C. (2000). Key to the *Macaranga thou.* and *Mallotus lour.* species (Euphorbiaceae) of East Kalimantan, Indonesia. *Garden's Bulletin Singapore*, 52, 11-87.
- [9] Kadoma, Y. & Seiichiro, F. (2011). Radical-scavenging activity of dietary phytophenols in combination with co-antioxidants using the induction period method. *Journal of Molecules*, 16, 10457-10470.
- [10] Diallo, D., Maiga, A., Diakite, C., & Merlin, W. (2004), *Malaria-5 : Development of an antimalarial phytomedicine in Mali*. CRC Press LLC, 1-14.
- [11] Mabry, T. J. & Markham, K. R. (1970). *Flavonoids: The systematic identification of flavonoid*. Springer-Verlag, New York, 35-61.
- [12] Tanjung, M., Mujahidin, D., Hakim, E. H., Darmawan, & Syah, Y. M. (2010). Geranylated flavonols from *Macaranga rhizinoides*. *Journal Natural Product Communications*, 5(8), 1209-1211.
- [13] Tanjung, M., Hakim, E. H., Elfahmi, Latip, J. M., & Syah, Y. M. (2012). Dihydroflavonol and flavonol derivatives from *Macaranga recurvata*. *Journal Natural Product Communications*, 7(10), 1309-1310.
- [14] Lisdawati, V. & Kardono, L. B. S. (2006). Aktivitas antioksidan dari berbagai fraksi ekstrak daging buah dan kulit biji Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*). *Media Litbang Kesehatan*, XVI(4), 1-7.
- [15] Muharni, Elfita, & Amanda. (2013). Aktivitas antioksidan senyawa (+) Morelloflavon dari kulit batang tumbuhan Gamboge (*Garcinia xanthochymus*). *Prosiding Semirata FMIPA*, Universitas Lampung, Lampung, 265-268.
- [16] Kohler, I., Siemsa, K. J., Siems, K., Herná'ndez, Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., Bienzle, U., & Eich, E. (2002). *In vitro* antiplasmodial investigation of medicinal plants from El Salvador. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung Tübingen*, 57c, 277-281.

A1b23.JKM_Eva.pdf

ORIGINALITY REPORT

20%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

13%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

3%

★ portais4.ufes.br

Internet Source

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On