

**KARAKTERISASI LIPOSOM *PHOTOSENSITIZER* PEMBAWA
EKSTRAK KASAR NANAS (*Ananas comosus* (L.) Merr) SEBAGAI
AGEN TROMBOLITIK**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

RUMIYATI DWI NINDI MARRISCA

08061282126035

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Karakterisasi Liposom *Photosensitizer* Pembawa Ekstrak Kasar Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) sebagai Agen Trombolitik

Nama Mahasiswa : Rumiya Dwi Nindi Marrisca

NIM : 08061282126935

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **2 September 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 9 September 2025

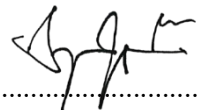
Pembimbing:

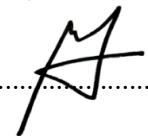
1. Apt. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002

(.....)

Pembahas:

1. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023
2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Karakterisasi Liposom *Photosensitizer* Pembawa Ekstrak Kasar Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) sebagai Agen Trombolitik

Nama Mahasiswa : Rumiya Dwi Nindi Marrisca

NIM : 08061282126935

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **16 September 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 16 September 2025

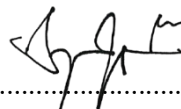
Ketua:

1. Apt. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002

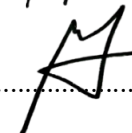
(.....)

Anggota:

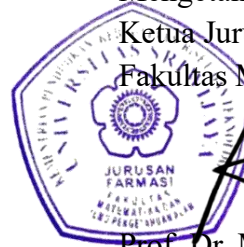
1. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023

(.....)

2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Rumiwati Dwi Nindi Marrisca

NIM : 08061282126935

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasi atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 16 September 2025
Penulis



Rumiwati Dwi Nindi Marrisca
NIM. 08061282126035

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Rumiyati Dwi Nindi Marrisca
NIM : 08061282126935
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Karakterisasi Liposom *Photosensitizer* Pembawa Ekstrak Kasar Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) sebagai Agen Trombolitik”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya

Indralaya, 16 September 2025
Penulis



Rumiyati Dwi Nindi Marrisca
NIM. 08061282126035

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebit nama Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

“skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, diriku sendiri, orang tua, saudara, keluarga besar, sahabat, almamater kebanggaan dan semua orang yang telah memberikan dukungan dan doa”

“sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan .” (QS. Al-Insyirah:6)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.” (QS. Al-Baqarah: 286)

“Jangan kamu merasa lemah dan jangan bersedih, sebab kamu paling tinggi derajatnya jika kamu beriman.” (QS. Ali Imran: 139)

Motto:

“You're doing fine. Sometimes you're doing better. Something you're doing worse, But at the end it's you. So i just want you to have no regrets i want you to feel yourself grow and just love your self.”

“I don't blame it on anymore or any enviroment, i'm just accepting how imperfect life and how imperfect i am and trying to just find the thing that can jelp me becomes as closest to that perfection as i think of and going with the flow.”

“No matter what situation just don't give up even if u feel like giving up.”

~ Mark Lee ~

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin. Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam atas rahmat, berkat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul **“Karakterisasi Liposom *Photosensitizer* Pembawa Ekstrak Kasar Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) sebagai Agen Trombolitik”**. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, Tuhan Semesta Alam. Dengan rahmat, kasih sayang, pertolongan, dan karunia-Nya yang telah memberikan kekuatan, keteguhan, dan kesehatan bagi penuli dalam menyelesaikan studi S1 Farmasi.
2. Kedua orang tuaku tercinta ayahku (Rudi Hartono) dan ibuku (Sumiyati) yang senantiasa selalu ada memberi dukungan baik immateril maupun materil, kasih sayang, kepedulian, motivasi dan doa yang setiap hari untuk kelancaran dan kesuksesan kepadaku dalam menyelesaikan studi S1 Farmasi sampai selesai.
3. Teruntuk diriku sendiri, Rumiati Dwi Nindi Marrisca. Apresiasi yang sebesar-besarnya karna telah bertanggung jawab untuk menyelesaikan apa yang sudah dimulai. Terima kasih kepada diri sendiri dan terima kasih karena telah bertahan dan berjuang hingga saat ini. Meski hampir menyerah, terima kasih untuk tidak menyerah. Teruslah berkembang, belajar, berproses, dan berjuang hingga akhir untuk menjadi pribadi yang lebih baik dari hari ke hari. *Trust the journey!*
4. Saudari dan saudara penulis, Rulliyati Nandya Syah Putri dan Muhammad Burlian Ruslian Syah. Terima kasih atas doa dan dukungannya selamakuliah hingga proses penyusunan skripsi ini selesai.
5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar dan sukses.
6. Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D. dan Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, ilmu, kesabaran, semangat, doa, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai dengan baik.

7. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si selaku dosen pembimbing akademik terima kasih banyak atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan selama perkuliahan.
8. Ibu Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. dan Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku dosen pembahas, terima kasih banyak atas koreksi dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, staff, dan analis di Farmasi Unsri yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu telah memberikan bantuan kepada penulis dari mulai perkuliahan sampai penyusunan skripsi ini sampai selesai.
10. Seluruh staff Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) serta seluruh analis Jurusan Farmasi UNSRI (Kak Tawan dan Kak Fitri) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Farah Daffa Azzahra dan Rifdah Sesya Linthra, terima kasih telah menjadi teman seperjuangan sejak awal kuliah hingga akhir penelitian. Dukunganmu, kesetiaanmu menemani penulis di laboratorium, bahkan di *weekday* maupun *weekend* dari pagi hingga malam merupakan bagian yang sangat berharga sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.
12. Putri Ayudhia, terima kasih putri sudah mendengarkan serta berbagi canda tawa dan keluh kesah selama masa perkuliahan hingga akhir penelitian, semua kenangan itu membuat perjalanan ini jauh lebih bermakna dan berwarna.
13. Para teman dekatku yang aku jumpai semasa kuliah, “Sikloheksana” (Nindi, Eca, Bina, Puput, Athaya, Faiza, Dina, Farah, dan Aul), terima kasih atas dukungan, kebersamaan, tawa, dan semangat yang telah kalian berikan selama masa perkuliahan.
14. Grup “mudahkan kami” (Sesya, Nahla, Dina, Tayo, dan Faiza) yang baru terbentuk menjelang akhir perkuliahan, terima kasih saling memberikan semangat dan saran.
15. Para penghuni lab tekfar, teman-teman penelitian seperbimbingan Bu Na (Farah, Sesya, Nahla, Puan, Bila, Nana, dan Debbie) yang telah menemani setiap proses dari pagi hingga malam, terima kasih atas kebersamaan, tawa, dan bantuan yang kalian berikan.
16. Adik-adik penghuni lab tekfar (Ais, Ade, Mei, Dina, Tommy, Akram, Faris, Sutan, dan Tia) yang selalu me ramaikan suasana lab tekfar dengan canda dan tawa kalian dan menemani penelitian hingga malam.
17. Teruntuk aslab tekfar (Farah, Sesya, Violent, Yohana, Arif, Riska, Bina, Aul, Dina Destri, Srah, Wijdan, Lutfiah), terima kasih sudah bersama-sama, rela pulang malam menjadi penjaga lab tekfar dan saling membantu selama praktikum
18. Terima aksih untuk kakak asuh (Fitri, S.Farm) yang telah banyak memberikan bantuan sejak awal perkuliahan hinggga selesai dan adik asuh (Dinda, Dwi dan Taria) yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat.

19. Terima kasih kepada sahabatku Debby Pitri Dinata, yang telah menemani dan mendengarkan cerita selama perkuliahan, serta Salsa Billa Firdausah yang telah berbagi cerita dan kebahagiaan setiap pertemuan
20. Terima kasih kepada sahabat/keluarga IBC (Mba Ica, Mba Detty, Kak Fadil, Mba Wiya, Dila, Lutfia, Diandra, Putri, Kak Rafli) yang telah memberikan semangat dan memberikan canda tawa di setiap pertemuan
21. Terima kasih untuk seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2021 atas kebersamaan dan kenangan indah selama masa perkuliahan dan praktikum. *See u on top!*
22. Kim Minseok, Kim Junmyeon, Zhang Yixing, Byun Baekhyun, Kim Jongdae, Park Chanyeol, Doh Kyungsoo, Kim Jongin dan Oh Sehun, sebagai member EXO. Terima kasih telah mengisi masa muda penulis menjadi lebih berwarna, memberikan kebahagiaan, dukungan, energi positif dan motivasi kepada penulis melalui karya-karyanya yang luar biasa. Terima kasih telah mengisi masa muda penulis menjadi lebih berwarna
23. Mark Lee, Huang Renjun, Lee Jeno, Lee Donghyuck, Na Jaemin, Zhong Chenle, Park Jisung sebagai member Nct Dream. Terima kasih sudah memberikan semangat, motivasi dan hiburan melalui karya-karyanya yang luar biasa sehingga membuat penulis tersenyum saat merasa lelah ketika menyusun skripsi ini. Terima kasih telah mengisi masa muda penulis menjadi lebih berwarna
24. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih telah banyak membantu serta memberikan dukungan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberkahi dan memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 11 September 2025
Penulis



Rumiyati Dwi Nindi Marrisca
NIM. 08061282126035

Karakterisasi Liposom *Photosensitizer* Pembawa Ekstrak Kasar Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) sebagai Agen Trombolitik

Rumiyati Dwi Nindi Marrisca

08061282126035

ABSTRAK

Trombosis merupakan keadaan yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan sistem hemostasis ditandai dengan terbentuknya bekuan darah (trombus) pada dinding pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan penyakit stroke iskemik. Obat anti trombosis yang biasa digunakan yaitu trombolitik. Obat ini mengandung enzim fibrinolitik seperti enzim protease. Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) diketahui memiliki efek farmakologi antitrombolitik karena mengandung enzim proteolitik yaitu enzim bromelin. Liposom digunakan sebagai *drug delivery system* (DDS) karena kemampuan untuk melindungi enzim dari degradasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis fosfolipid yang dapat menghasilkan aktivitas trombolitik terbaik. Jenis fosfolipid yang digunakan untuk pembuatan liposom ini adalah fosfatidilkolin dari soya lesitin dan Lipoid S100[®], keduanya memiliki kemurnian fosfatidilkolin yang berbeda yaitu 65% dan 94%. Berdasarkan hasil dari uji aktivitas trombolitik, formula liposom yang menggunakan Lipoid S100[®] (Lipoid, Jerman) memiliki hasil terbaik dengan ukuran liposom sebesar 599,2 nm; PDI sebesar 0,516; zeta potensial sebesar -13,4 mV dan liposom berbentuk bulat. Hasil karakterisasi pada F1 dan F3 diperoleh %EE yang baik, *photothermal* efisiensi sebesar 49,75% dan 25,53% dan nilai aktivitas trombolitik dengan pengujian laser 450 nm sebesar 27,74% dan 25,54%. Hasil penelitian ini menunjukkan hasil trombolitik yang baik, namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memperbaiki dispersi partikel dan peningkatan stabilitas fikosianin.

Kata kunci: Ekstrak nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr), liposom *photosensitizer*, fikosianin, *sodium fluorescein*, trombolitik

**Characterization of Liposome *Photosensitizer* Carrying Crude Pineapple Extract
(*Ananas comosus* (L.) Merr) as a Thrombolytic Agent**

Rumiyati Dwi Nindi Marrisca

08061282126035

ABSTRACT

Thrombosis is a condition that occurs due to an imbalance in the hemostasis system characterized by the formation of a blood clot (thrombus) in the blood vessel wall so that it can cause ischemic stroke disease. The anti-thrombotic drugs commonly used are thrombolytics. These drugs contain fibrinolytic enzymes such as protease enzymes. Pineapple (*Ananas comosus* (L.) Merr) is known to have an anti-thrombotic pharmacological effect because it contains proteolytic enzymes, namely bromelain enzymes. Liposomes are used as a drug delivery system (DDS) because of their ability to protect enzymes from degradation. This study aims to determine the type of phospholipid that can produce the best thrombolytic activity. The types of phospholipids used for the manufacture of these liposomes are phosphatidylcholine from soy lecithin and Lipoid S100[®], both of which have different phosphatidylcholine purities, namely 65% and 94%. Based on the results of the thrombolytic activity test, the liposome formula using Lipoid S100[®] (Lipoid, Germany) had the best results with a liposome size of 599.2 nm; PDI of 0.516; zeta potential of -13.4 mV and spherical liposomes. The characterization results for F1 and F3 showed good %EE, photothermal efficiency of 49.75% and 25.53%, and thrombolytic activity values with 450 nm laser testing of 27.74% and 25.54%. The results of this study show good thrombolytic results, but further research is needed to improve particle dispersion and increase phycocyanin stability.

Keywords: pineapple (*Ananas comosus* (L.) Merr) extract, *photosensitizer* liposomes, phycocyanin, *sodium fluorescein*, thrombolytic

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1 Nanas (<i>Ananas comosus</i> L.)	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Nanas (<i>Ananas comosus</i> L.)...	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Kandungan Nanas (<i>Ananas comosus</i> L.)	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Efek Farmakologi	Error! Bookmark not defined.
2.2 Enzim.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Karakterisasi Enzim.....	Error! Bookmark not defined.
2.3 Hasil <i>Docking</i>	Error! Bookmark not defined.
2.4 Trombus.....	Error! Bookmark not defined.
2.5 Terapi Trombolitik.....	Error! Bookmark not defined.
2.6 Nanopartikel untuk Trombolitik.....	Error! Bookmark not defined.
2.7 Liposom.....	Error! Bookmark not defined.
2.7.1 Klasifikasi Liposom.....	Error! Bookmark not defined.
2.7.2 Komponen Penyusun Liposom	Error! Bookmark not defined.
2.7.3 Metode Pembuatan Liposom ...	Error! Bookmark not defined.
2.7.4 Karakteristik Liposom	Error! Bookmark not defined.

2.8	<i>Photothermal Therapy</i>	Error! Bookmark not defined.
2.9	<i>Photosensitizer</i>	Error! Bookmark not defined.
2.10	<i>Light Triggered Drug Release</i>	Error! Bookmark not defined.
2.11	Formulasi Liposom.....	Error! Bookmark not defined.
2.11.1	<i>Phosphatidylcholine</i>	Error! Bookmark not defined.
2.11.2	Tween 80.....	Error! Bookmark not defined.
2.11.3	Kolesterol.....	Error! Bookmark not defined.
2.11.4	Fikosianin	Error! Bookmark not defined.
2.11.5	Sodium Fluorescein	Error! Bookmark not defined.
2.11.6	Kloroform	Error! Bookmark not defined.
BAB III	METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.2	Alat dan Bahan	Error! Bookmark not defined.
3.2.1	Alat	Error! Bookmark not defined.
3.2.2	Bahan	Error! Bookmark not defined.
3.3	Prosedur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.1	Pembuatan Dapar Fosfat Salin 0,05 M pH 7,4	Error! Bookmark not defined.
3.3.2	Pembuatan Ekstrak Nanas (<i>Ananas comosus</i> L.)	Error! Bookmark not defined.
3.3.3	Penetapan Kadar Protein.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.4	Penentuan Berat Molekul	Error! Bookmark not defined.
3.3.5	Aktivitas Enzim	Error! Bookmark not defined.
3.3.6	Formula Liposom	Error! Bookmark not defined.
3.3.7	Pembuatan Liposom	Error! Bookmark not defined.
3.3.8	Karakterisasi Liposom	Error! Bookmark not defined.
3.3.9	<i>Clot</i> Darah.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.10	Uji Aktivitas Trombolitik dengan <i>Clot Lysis</i>	Error! Bookmark not defined.
3.3.11	Uji Hemolisis	Error! Bookmark not defined.
3.3.12	Analisis Data.....	Error! Bookmark not defined.
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
4.1	Pembuatan Ekstrak	Error! Bookmark not defined.
4.2	Penetapan Kadar Protein	Error! Bookmark not defined.
4.3	Penentuan Berat Molekul Bromelin	Error! Bookmark not defined.
4.4	Aktivitas Enzim	Error! Bookmark not defined.
4.5	Pembuatan Liposom	Error! Bookmark not defined.
4.6	Karakterisasi Liposom.....	Error! Bookmark not defined.
4.6.1	Analisis Organoleptis.....	Error! Bookmark not defined.
4.6.2	Analisis pH	Error! Bookmark not defined.
4.6.3	Analisis Viskositas.....	Error! Bookmark not defined.
4.6.4	Analisis Efisiensi Enkapsulasi ..	Error! Bookmark not defined.
4.6.5	Analisis Peningkatan Suhu	Error! Bookmark not defined.

4.6.6	Analisis Stabilitas	Error! Bookmark not defined.
4.6.7	Karakterisasi PDI, Zeta Potential dan TEM.....	Error! Bookmark not defined.
4.7	Efisiensi <i>Photothermal</i>	Error! Bookmark not defined.
4.8	Uji Trombolitik.....	Error! Bookmark not defined.
4.9	Uji Hemolisis.....	Error! Bookmark not defined.
BAB V	PENUTUP	Error! Bookmark not defined.
5.1	Kesimpulan.....	Error! Bookmark not defined.
5.2	Saran.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA.....		98
LAMPIRAN.....		Error! Bookmark not defined.
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1.	Nanas (<i>Ananas comosus</i> L.) (Adhito, 2017)	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.	Struktur bromelin (Protein Data Bank)	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3.	Interaksi bromelin terhadap reseptor	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.	Interaksi urokinase terhadap reseptor	Error! Bookmark not defined.
Gambar 5.	Proses hemostasis	Error! Bookmark not defined.
Gambar 6.	Mekanisme pembentukan trombus...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 7.	(a) Streptokinase, (b) Urokinase, (c) Alteplase, (d) Nattokinase	Error! Bookmark not defined.
Gambar 8.	Klasifikasi liposom	Error! Bookmark not defined.
Gambar 9.	Pembuatan liposom metode <i>freeze thaw</i>	Error! Bookmark not defined.
Gambar 10.	Liposom	Error! Bookmark not defined.
Gambar 11.	Proses analisis efisiensi enkapsulasi	Error! Bookmark not defined.
Gambar 12.	<i>Photothermal therapy</i>	Error! Bookmark not defined.
Gambar 13.	Prinsip SPR: interaksi antara elektron permukaan dan cahaya yang datang	Error! Bookmark not defined.
Gambar 14.	Struktur kimia soya lesitin	Error! Bookmark not defined.
Gambar 15.	Struktur kimia fosfatidilkolin	Error! Bookmark not defined.
Gambar 16.	Struktur kimia tween 80	Error! Bookmark not defined.
Gambar 17.	Struktur kimia kolesterol	Error! Bookmark not defined.
Gambar 18.	Struktur kimia fikosianin	Error! Bookmark not defined.
Gambar 19.	Struktur kimia sodium fluorescein ...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 20.	Struktur kimia kloroform	Error! Bookmark not defined.
Gambar 21.	Daging buah nanas	Error! Bookmark not defined.
Gambar 22.	Elektroforesis SDS-PAGE enzim bromelin	Error! Bookmark not defined.
Gambar 23.	Elektroforesis SDS-PAGE enzim bromelin. Marker protein (a) ekstrak kasar enzim bromelin (b) fraksi 1 (0-20%) (c) fraksi 2 (20-40%) (b) fraksi 3 (40-60%) (c) dan fraksi 4 (f) (60-90%)..	Error! Bookmark not defined.

- Gambar 24. Proses pembuatan liposom dengan metode thin film hydration **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 25. Liposom photosensitizer ekstrak nanas **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 26. Grafik analisis pH..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 27. Grafik analisis viskositas..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 28. Grafik analisis efisiensi enkapsulasi. **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 29. Grafik peningkatan dan penurunan suhu. F1 (a) dan F3 (b).....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 30. Grafik analisis peningkatan suhu..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 31. Grafik PDI **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 32. Hasil TEM skala 500 nm (a) Hasil TEM skala 200 nm (b) Hasil TEM skala 100 nm (c) Hasil TEM skala 50 nm (d) **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 33. Grafik analisis efisiensi photothermal **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 34. Grafik uji aktivitas trombolitik tanpa laser **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 35. Grafik hasil uji aktivitas trombolitik dengan laser **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 36. Ilustrasi mekanisme trombolitik dengan menggunakan laser....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 37. Mekanisme proses hemolisis **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 38. Hasil uji hemolisis **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Hasil <i>cross docking</i>	Error! Bookmark not defined.
Tabel 2.	Perbedaan trombosis arteri dan vena ...	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3.	Klasifikasi liposom berdasarkan ukuran	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4.	Produk liposom komersial	Error! Bookmark not defined.
Tabel 5.	Formula liposom ekstrak kasar nanas..	Error! Bookmark not defined.
Tabel 6.	Hasil perhitungan kadar protein	Error! Bookmark not defined.
Tabel 7.	Hasil perhitungan aktivitas enzim	Error! Bookmark not defined.
Tabel 8.	Hasil organoleptis	Error! Bookmark not defined.
Tabel 9.	Hasil pengujian <i>cycling test</i>	Error! Bookmark not defined.
Tabel 10.	Dokumentasi pengujian <i>cycling test</i>	Error! Bookmark not defined.
Tabel 11.	Nilai aktivitas trombolitik tanpa laser .	Error! Bookmark not defined.
Tabel 12.	Hasil uji trombolitik dengan laser	Error! Bookmark not defined.
Tabel 13.	Hasil uji hemolisis	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 2.	Ekstrak kasar Nanas	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 3.	Preparasi Liposom	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 4.	Dokumentasi Preparasi Ekstrak Kasar Nanas	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 5.	Dokumentasi Preparasi Liposom.....	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 6.	Perhitungan Kadar Protein Nanas	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 7.	Perhitungan Aktivitas Enzim	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 8.	Perhitungan Bahan.....	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 9.	Perhitungan Osmolaritas PBS pH 7,4 .	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 10.	Analisis pH Liposom <i>Photosensitizer</i> .	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 11.	Kurva Kalibrasi Efisiensi Enkapsulasi Liposom <i>Photosensitizer</i>	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 12.	Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi Liposom <i>Photosensitizer</i>	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 13.	Hasil PSA, Zeta Potensial dan Morfologi TEM	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 14.	Hasil <i>Cycling Test</i> F1.....	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 15.	Hasil <i>Cycling Test</i> F3.....	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 16.	Hasil Statistika Graphad®	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 17.	Perhitungan Hasil Uji Efisiensi <i>Photothermal</i>	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 18.	Perhitungan Hasil Uji Trombolitik In Vitro	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 19.	Dokumentasi Hasil Aktivitas Trombolitik	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 20.	Hasil Uji Tukey's <i>Multiple Comparisons</i> Uji Aktivitas Trombolitik	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 21.	Perhitungan Hasil Uji Hemolisis	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 22.	Dokumentasi Uji Hemolisis	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN

%EE	: Efisiensi enkapsulasi
θ	: Theta
ALA	: Alanin
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
ASN	: Asparagin
ASP	: Aspartaten
CEA	: <i>Crude enzym Ananas</i>
cP	: Centipoise
CV	: <i>Coefficient of variance</i>
GLN	: Glutamin
LYS	: Lisin
MET	: Metionin
<i>P-value</i>	: <i>Probabilty value</i>
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PDI	: <i>Polydispersity index</i>
ppm	: <i>Part per million</i>
PRO	: Prolin
PSA	: <i>Particle size analyzer</i>
SD	: <i>Standard deviation</i>
SDS-PAGE	: <i>Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis</i>
SER	: Serin
THR	: Threonin
TRP	: Triptopan
TYR	: Tirosin
U/mg	: Unit per miligram
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-visible</i>
P	: Rho

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Trombosis merupakan kondisi yang terjadi karena akibat ketidakseimbangan sistem hemostasis yang ditandai dengan terbentuknya bekuan darah (trombus) pada dinding pembuluh darah. Masalah ini disebabkan oleh adanya hiperagregasi, hiperkoagulasi dan gangguan fibrinolisis (Nasirotuzahroh dan Susanti, 2023). Penyumbatan trombus dapat menimbulkan berbagai penyakit, salah satunya adalah stroke iskemik, yaitu kondisi ketika trombus menyumbat pada salah satu arteri di otak sehingga menghambat aliran darah (Barthels dan Das, 2020). Stroke termasuk penyebab kematian terbesar nomor dua di dunia. Menurut data *World Stroke Organization* (2022), terdapat 12,2 juta kasus baru setiap tahun dan 5 juta orang meninggal akibat stroke. Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi stroke di Indonesia mencapai 8,3 per 1000 penduduk pada usia > 15 tahun (Kemenkes BKPK, 2023).

Obat anti trombosis seperti nattokinase, urokinase dan streptokinase dan anti platelet (heparin dan warfarin) (Rohmah *et al.* 2022). Obat trombolitik mengandung enzim fibrinolitik seperti enzim protease, bekerja dengan cara mendegradasi fibrin atau mengubah plasminogen yang tidak aktif menjadi plasmin yang aktif sehingga membuat aliran pembuluh darah kembali normal. Enzim protease diperoleh dari berbagai sumber seperti mikroorganisme, hewan tanaman maupun produk fermentasi. Penggunaan obat

trombolitik berisiko meningkatkan pendarahan, sehingga dibutuhkan alternatif lain untuk terapi trombosis, seperti memanfaatkan bahan alam (Altaf *et al.* 2021).

Nanas (*Ananas comosus* L.) merupakan salah satu tanaman yang mengandung enzim protease. Sumatera Selatan termasuk salah satu penghasil nanas terbesar di Indonesia dengan jumlah produksi mencapai 477.430 ton. Nanas (*Ananas comosus* L.) diketahui memiliki efek farmakologi trombolitik karena mengandung enzim bromelin. Berdasarkan studi *in vivo* dan *in vitro*, bromelin mampu merangsang peningkatan plasminogen menjadi plasmin sehingga menghasilkan peningkatan degradasi fibrin. Meskipun mekanisme aktivitas fibrinolitik belum dipahami sepenuhnya, hal ini diduga terjadi karena adanya aktivitas proteolitik (Hikisz dan Slomczewska, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Rohmah *et al.* (2022) menunjukkan aktivitas trombolitik buah nanas pada konsentrasi 25%, 50% dan 100% dapat melisiskan *clot* sebesar 34,41%, 42,02% dan 51,27%.

Penggunaan enzim sebagai agen terapeutik masih terbatas karena sifat fisiko-kimia dan farmakologisnya. Enzim sangat sensitif terhadap kondisi lingkungan dan biologis seperti pH, suhu yang mempengaruhi stabilitas, bioavailabilitas dan aktivitas biologisnya (Cuoghi *et al.* 2024). Oleh karena itu, enzim dimuat ke dalam *nanocarrier* berupa liposom yang berfungsi sebagai sistem penghantaran untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitasnya. Penggunaan liposom sebagai *nanocarrier* trombolitik memungkinkan imunogenisitas rendah, fleksibilitas bentuk, melindungi agen trombolitik dari lingkungan eksternal, mencegah kerusakan transformasi dan menghindari efek samping. Penghantaran enzim dengan liposom memiliki kemampuan

penjerapan yang mampu beradaptasi baik, serta memiliki kemampuan untuk melindungi enzim dari degradasi, meningkatkan kinerja terapeutik serta menargetkan secara *in vivo* (Cruz *et al.* 2022).

Fosfolipid yang paling umum digunakan untuk pembuatan liposom adalah fosfatidilkolin alami. Jenis fosfolipid yang digunakan pada penelitian ini adalah soya lesitin dan Lipoid S100[®]. Soya lesitin merupakan fosfolipid alami yang mengandung 65% fosfatidilkolin serta memiliki rantai yang tidak jenuh, sehingga mempunyai sifat yang lebih permeabel, lebih aman dan stabil. Tween-80 berfungsi untuk menurunkan ukuran liposom secara signifikan akibat tolak-menolak sterik yang dihasilkan dan meminimalisir agregasi vesikel (Shaker *et al.* 2017). Lipoid S100[®] berasal dari soya lesitin terpurifikasi yang mengandung $\geq 94,0\%$ fosfatidilkolin dan termasuk lipid yang tidak terPEGylasi (Hogarth *et al.* 2023). Kolesterol berfungsi untuk memberikan kekuatan bilayer, meningkatkan fluiditas liposom dan stabilitas dalam cairan biologis (Nsairat *et al.* 2022). Penelitian yang dilakukan (Yokota *et al.* 2012) menunjukkan bahwa liposom yang menggunakan Lipoid S40 (fosfolipid 40%) menghasilkan %EE yang lebih besar dibandingkan Lipoid S100-H, hal ini disebabkan karena adanya fosfatidiletanolamin (PE) yang menyebabkan pengemasan fosfolipid menjadi lebih rapat dalam bilayer, karena PE mencegah kerusakan rantai asam lemak.

Strategi yang dapat digunakan dalam peningkatan trombolisis yaitu *photothermal therapy* (PTT). PTT merupakan terapi yang mengubah energi cahaya menjadi energi panas dengan bantuan *photothermal transduction agent* (PTA) atau *photosensitizer* yang dimuat dalam *nanocarier*. Perubahan tersebut akan meningkatkan

suhu di lingkungan sekitar, sehingga memicu kematian sel dan menghancurkan gumpalan seperti tumor dan trombus (Vazquez-Prada *et al.* 2023). *Photosensitizer* merupakan molekul yang terlokalisasi pada sel atau jaringan tertentu dan hanya dapat diaktifkan oleh sinar laser yang selanjutnya akan diserap dan menyebarkan cahaya untuk menghasilkan energi panas (Avianti *et al.* 2020). *Photosensitizer* yang digunakan yaitu *sodium flourescein* dan fikosianin. *Sodium flourescein* merupakan pewarna organik yang mampu menyerap pada spektrum *visible*, serta banyak digunakan dalam bidang medis (Schupper *et al.* 2021). Fikosianin merupakan *photosensitizer* alami yang berasal dari protein yang diisolasi dari *Spirulina platensis* memiliki efek antioksidan dan relatif lebih aman dalam tubuh, fikosianin mampu menyerap cahaya secara efisien untuk mendukung proses *photothermal therapy* (Jiang *et al.* 2017).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, nanas terbukti memiliki aktivitas trombolitik sehingga penulis tertarik untuk melakukan penelitian terhadap manfaat ekstrak kasar nanas yang dimuat dalam bentuk liposom *photosensitizer* dengan perbedaan kemurnian fosfatidilkolin yang bertujuan untuk mengetahui fosfolipid dengan kemurnian fosfatidilkolin mana yang terbaik untuk dijadikan liposom *photosensitizer* pembawa ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.) sebagai agen trombolitik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapa hasil pengukuran penetapan kadar protein, aktivitas enzim dan penentuan berat molekul dari ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.)?
2. Berapa efisiensi enkapsulasi dari liposom *photosensitizer* ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.)?
3. Berapa ukuran partikel, zeta potensial dan *polydispersity index* (PDI) pada liposom *photosensitizer* ekstrak nanas (*Ananas comosus* L.)?
4. Berapa persen aktivitas trombolitik dari liposom *photosensitizer* ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.)?
5. Jenis fosfolipid manakah yang lebih efektif antara Lipoid S100[®] dan soya lesitin dalam menghasilkan aktivitas trombolitik liposom *photosensitizer* ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.)?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Menentukan hasil pengukuran penetapan kadar protein, aktivitas enzim dan penentuan berat molekul dari ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.).
2. Menentukan efisiensi enkapsulasi dari liposom *photosensitizer* ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.).
3. Mengetahui ukuran partikel, zeta potensial dan *polydispersity index* (PDI) pada liposom *photosensitizer* ekstrak nanas (*Ananas comosus* L.)
4. Mengetahui %aktivitas trombolitik dari liposom *photosensitizer* ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.).

5. Mengetahui jenis fosfolipid yang lebih efektif antara Lipoid S100[®] dan soya lesitin dalam menghasilkan aktivitas trombolitik liposom *photosensitizer* ekstrak kasar nanas (*Ananas comosus* L.).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memiliki manfaat sebagai kajian ilmiah dalam pengembangan terapi trombosis dengan memanfaatkan enzim bromelin dari ekstrak kasar nanas yang dimuat dalam liposom *photosensitizer*. Hasil dari penelitian ini diharapkan akan dijadikan landasan dalam pengembangan teknologi farmasi dalam mengembangkan terapi trombosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelas ionik. *Farmaka*, **15**(1): 45-52. <https://doi.org/10.24198/jf.v15i1.12138>.
- Adivitiya & Khasa, Y.P. (2017). The evolution of recombinant thrombolytics: current status and future directions. *Bioengineered*, **8**(4): 331-358. <https://doi.org/10.1080/21655979.2016.1229718>.
- Agiba, A.M., Arreola-Ramírez, J.L., Carbajal, V. & Segura-Medina, P. (2024). Light-responsive and dual-targeting liposomes: From mechanisms to targeting strategies. *Molecules*, **29**: 1–41. <https://doi.org/10.3390/molecules29030636>.
- Agu, P. C., Afiukwa, C.A., Orji, O.U., Ezeh, E.M., Ofoke, I.H., Ogbu, C.O., *et al.* (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific reports*, **13**(1): 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>.
- Alekya, J., Da, S., Quereschi, S.N., Feroz, F., Meharaj, M. & Wani, A.W. (2024). From fruit to feast: Exploring pineapple-based food innovations. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, **8**(7): 890–898. <https://doi.org/10.33545/26174693.2024.v8.i7k.1621>.
- Alhajj, M. J., Montero, N., Yarce, C.J. & Salamanca, C.H. (2020). Lecithins from vegetable, land, and marine animal sources and their potential applications for cosmetic, food, and pharmaceutical sectors. *Cosmetics*, **7**(4): 1-19 <https://doi.org/10.3390/cosmetics7040087>.
- Altaf, F., Wu, S. & Kasim, V. (2021). Role of fibrinolytic enzymes in anti-thrombosis therapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**: 1-17. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.680397>.
- Amalia, T.R., Maulidya, V. & Sastyarina, Y. (2024). Karakterisasai dan pengaruh komposisi kitosan terhadap stabilitas ukuran nanopartikel ekstrak bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) menggunakan metode gelas ionik. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, **10**(1): 69-73. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.487>.
- Ambarwati, R. & Yulianita. (2022). Formulasi transfersom ekstrak daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius*. R) dengan variasi konsentrasi fosfolipid dan tween 80 sebagai pembentuk vesikel. *Jurnal Ilmu Kefarmasia*, **3**(2): 261-267. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.7630>.
- Andra, V.V.S.N.L., Pammi, S.V.N., Bhatraju, L.V.K.P. & Ruddaraju, L.K. (2022). A Comprehensive Review on Novel Liposomal Methodologies, Commercial

- Formulations, Clinical Trials and Patents. *BioNanoScience*, **12**(1): 274–291. <https://doi.org/10.1007/s12668-022-00941-x>.
- Ardi, J., Akrinisa, M. & Arpah, M. (2019). Keragaman morfologi tanaman nanas (*Ananas Comosus (L) Merr*) di kabupaten Indragiri Hilir. *Agro Indragiri*, **4**(1): 34-38. <https://doi.org/10.32520/jai.v4i1.1052>.
- Aridya, N.D., Elsa, Y., Atifah, Y. & Farma, S.A. (2023). Perbedaan kadar eritrosit dan hemoglobin mahasiswa biologi dengan mahasiswa olahraga Universitas Negeri Padang. *Serambi Biologi*, **8**(1): 38-43. <https://doi.org/10.24036/srmb.v8i1.167>.
- Arwansyah, Ambasari, L. & Sumaryada T.I. (2014). Simulasi *docking* senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, **1**(1): 11-19. <https://doi.org/10.29244/cb.11.1.2>.
- Astuti, Y.F., Aryani, R. & Rahma, H. (2022). Kajian pengembangan sediaan liposom pada ekstrak yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. *Bandung Conference Series: Pharmac*, **2**(2): 399-408. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4225>.
- Avianti, R.S., Kunarti, S. & Subiyanto, A. (2020). A comparative study of the *E. faecalis* antibiofilm efficacy of photoactivated curcumin, chlorophyll and riboflavin. *Dental Journal*, **53**(2): 62-66. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v53.i2.p62-66>.
- Azzahra, F.D., Mulyani, L.N., Tia, S. & Fithri, N.A. (2025). Liposome photosensitizer with enzyme from black soybean tempeh: formula optimization and in vitro thrombolytic activity evaluation. *Science and Technology Indonesia*, **10**(3): 903-915. <https://doi.org/10.26554/sti.2025.10.3.903-915>.
- Barqin, G.A. (2021). Pengaruh penambahan enzim bromelin dan titik kritisnya dalam pembuatan tahu susu. *Jurnal Ilmiah Pangan Halal*, **3**(1): 19-24. <https://ojs.unida.ac.id/JIPH/article/view/8726>.
- Barthels, D. & Das, H. (2020). Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. **1866**(4): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.012>.
- Beard, J.D. & Earnshaw, J.J. (2009). Management of acute limb ischemia. In Hallett, J.W, Mills, J.L, Earnshaw, J.J., Reekers, J.A., Rooke, T.W., (Eds), *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery*. Ed. II. 262-277. Mosby. Philadelphia. United States of America.
- Bruglia, M.A., Rotella, C., McFarlane, A. & Lamprou, D.A. (2015). Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release. *Durg Delivery and Translation Research*. **5**(3): 231-242. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0220-8>.

- Budi, S., Nurlaila, A. F., Prasetyo, I. D., Rahmadhani, I. N., Sebastian, J., & Tahir, I. (2022). Molecular Docking of Gallic Acid and Its Derivatives as the Potential nNOS Inhibitors. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, **25(6)**: 197-204. <https://doi.org/10.14710/jksa.25.6.197-204>.
- Caverzan, M.D., Vasconsuelo, A.B.M., Cerchia, L., Palacios, R.E., Chesta, C.A. & Ibarra, L.E. (2025). Preclinical toxicological characterization of porphyrin-dopes conjugates polymer nanoparticles for photodynamic therapy. *Pharmaceutics*, **17(5)**: 1-24. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050593>.
- Çetin, M., Aytakin, E., Yaviz, B. & Bozdağ-Pehlivan, S. (2017). Nanoscience in Targeted Brain Drug Delivery. In Gürsoy-Özdemir, Y., Bozdağ-Pehlivan, S., Sekerdağ, E., (Eds), *Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors*. 117-147. Academic Press.
- Chaiklahan, R., Chirasuwan N. & Bunnag, B. (2012) Stability of phycocyanin extracted from *Spirulina* sp.: Influence of temperature, pH and preservatives. *Process Biochemistry*, **47(4)**: 659-664. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2012.01.01>.
- Chang, S.K.C. & Zhang, Y. (2017). Protein analysis. In S. S. Nielsen (Ed). *Food analysis*. 315-331. Cham, Switzerland: Springer International Publishing. Mississippi State. USA.
- Chernysh, I.N., Nagaswami, C., Kosolapova, S., Peshakova, A.D., Cuker, A., Cines, D. B., *et al.* (2020). The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Scientific Reports*, **10(1)**: 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59526-x>.
- Colletti, A., Li, S., Marengo, M., Adinolfi, S. & Cravotto, G. (2021). Recent advances and insights into bromelain processing, pharmacokinetics and therapeutic uses. *Applied Sciences*, **11(18)**: 1-20. <https://doi.org/10.3390/app11188428>.
- Cruz, M.E.M, Corvo, M.L., Martins, M.B., Simões, S. & Gaspar, M.M. (2022). Liposome as tools to improve therapeutice enzyme performance. *Pharmaceutics*, **14(3)**: 1-16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030531>.
- Cui, X., Ruan, Q., Zhuo, X., Xia, X., Hu, J., Fu, R. *et al.* (2023). Photothermal nanomaterials: A powerful light-to-heat converter. *Chemical Reviews*, **123**: 6891-6952. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00159>.
- Cuoghi, S., Caraffi, R., Anderlini, A., Baraldi, C., Enzo, E., Vandelli, M. A., *et al.* (2024). Challenges of enzyme therapy: Why two players are better than one. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*, **16(4)**: 1-24. <https://doi.org/10.1002/wnan.1979>.

- Damayanti, D.A.T. (2024). Rancangan formulasi dan teknologi sediaan steril injeksi fenitoin serta uji evaluatif sediaan. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, **5(2)**: 3059-3067. <https://doi.org/10.31004/jkt.v5i2.27349>.
- Damira, Firdha, N., Farma, S.A., Atifah, Y. & Batungale, S. (2021). Activity of the amylase enzyme in saliva and the protease enzyme in the rana esculentapancreatic secretions. *Prodising Seminar Nasional Biologi*. Padang, Indonesia.
- Delluc, A., Lacut, K., Rodger, M.A. (2020). Arterial and venous thrombosis: What's the link? A narrative review. *Thrombosis Research*, **191**: 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.035>.
- Desai, M., Kundu, A., Hageman, M., Lou, H. & Biosvert, D. (2023). Monoclonal antibody and protein therapeutic formulations for subcutaneous delivery: high—concentration, low-volume vs. Low-concentration, high-volume. *MABS*, **15(1)**: 1-19. <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2285277>.
- Deshpande, P.P., Biswas, S. & Torchilin, V.P. (2013). Current trends in the use of liposomes for tumor targeting. *Nanomedicine (London, England)*, **8(9)**: 1509–1528. <https://doi.org/10.2217/nnm.13.118>.
- Dewi, N., Sundara, Y. & Fusvita, M. (2020). Isolasi bromelin dari buah nanas (*Ananas comosus L. Merr*) dengan garam dapur. *Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung*, **12(2)**: 348-355. <https://doi.org/10.34011/juriskesbdg.v12i2.1810>.
- Dwiaastuti, R., Noegrohati, S., Istyastono, E.P. & Marchaban. (2016). Metode pemanasan dan sonikasi menghasilkan nanoliposom dari fosfolipid lesitin kedelai (*soy lecithin*). *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **13(1)**: 23-27. <https://doi.org/10.24071/jpsc.2016.130104>.
- Fan, Y., Marioli, M. & Zhang, K. (2021). Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **192**: 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113642>.
- Fenske, D.B. & Cullis, P.R. (2016). Encapsulation of drugs within liposomes by pH-gradien techniques. In G. Gregoriadis (Ed.). *Liposome Technology: Entrapment of Drugs and Other Materials into Liposomes. Ed. III*. 27-50. Boca Raton: CRC Press.
- Figueira, J.A. & Veltrini, V.C. (2017). Photodynamic therapy in oral potentiallyly malignant disorders-Critical literatur review pf existing protocols. *Photodiagnosis and Photodynamic therapy*. **20**: 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.007>.

- Fithri, N.A., Wu, Y., Cowin, G., Akther, F., Tran, H.D.N., Tse, B., *et al.* (2023). Gold-iron oxide nanoparticle: A unique multimodal theranostic approach for thrombosis. *Applied Material Today*, **31**: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2023.101750>.
- Gharib, R., Greige-Gerges, H., Fourmentin, S., Charcosset, C. & Auezova, L. (2015). Liposomes incorporating cyclodextrin-drug inclusion complexes: Current state of knowledge. *Carbohydrate polymers*, **129**: 175-186. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.04.048>.
- Ghosh, S.N. & Sharma, R.R. (2021). *Sub-Tropical fruit corps: Theory to practical*. Edisi Pertama. Jaya Publishing House. New Delhi. India.
- Gul, A., Siddiqui, M., Arain, H., Khan, S., Khan, H. & Isharat, U. (2021). Extraction, Partial Purification and Characterization of Bromelain from Pineapple (*Ananas Comosus*) Crown, Core and Peel Waste. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, **64**: 1-10. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021200639>.
- Guo, S., Shi, Y., Liang, Y., Liu, L., Sun, K., Lo, Y. (2021). Relationship and improvement strategies between drug nanocarrier characteristics and hemocompatibility: What can we learn from the literature. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, **16**: 551-576. <https://doi.org/10.1016/j.aips.2020.12.002>.
- Haba, M. Ş. C., Şerban, D. N., Şerban, I. L., Tudorancea, I. M., Haba, R. M., Măranducă, M. A., *et al.* (2022). Nanocarrier-based management of venous and arterial thrombosis. *Crystals*, **12**(4): 1-15. <https://doi.org/10.3390/cryst12040450>.
- Hassanpour, S., Kim, H.J., Saadati, A., Tebon, P., Xue, C., van den Dolder, F.W., *et al.* (2020). Thrombolytic agents: Nanocarriers in controlled release. *Small*, **16** (40): 1-19. <https://doi.org/10.1002/sml.202001647>.
- Hikal, W.M., Mahmoud, A.A., Said-Al Ahl, H.A.H., Bratovcic, A., Tkachenko, K.G., Kačániová, M. *et al.* (2021) Pineapple (*Ananas comosus* L. Merr.), waste streams, characterisation and valorisation: An overview. *Open Journal of Ecology*, **11**(9): 610-634. <https://doi.org/10.4236/oje.2021.119039>
- Hikisz, P. & Slomczewska, J.B. (2021). Beneficial properties of bromelain. *Nutrients*, **13**(12): 1-36. <https://doi.org/10.3390/nu13124313>.
- Hogarth, C., Arnold, K., Wright, S., Elkateb, H., Rannard, S., & McDonald, T.O. (2023). Navigating the challenges of lipid nanoparticle formulation: the role of unpegylated lipid surfactants in enhancing drug loading and stability. *Nanoscale advances*, **6**(2): 669–679. <https://doi.org/10.1039/d3na00484h>.

- Hudiyanti, D., Triana, D. & Siahaan, P. (2017). Studi pendahuluan tentang enkapsulasi vitamin C dalam liposom kelapa (*Cocos nucifera L.*). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, **20**(1): 5-8. <https://doi.org/10.13005/ojc/310152>.
- Ilyas, N.M. (2024). Profil berat molekul enzim bromelain dari bonggol nanas (*Ananas comosus*) dengan metode elektroforesis SDS-PAGE. *Jurnal Sains dan Kesehatan Masyarakat Indonesia*, **1**(2): 100-110. <https://yici-journal.id/ijsph/article/view/12>.
- Isabella, D.P., Puspawati, G.A.K.D. & Wiadnyani, A.A.I.S. (2022). Pengaruh konsentrasi tween 80 terhadap karakteristik serbuk pewarna daun singkong (*Manihot utilissima pohl.*) Pada metode *foam mat drying*. *Itep*, **11**(1): 112-122. <https://doi.org/10.24843/itepa.2022.v11.i01.p12>.
- Istia'nah, D., Utami, U. & Barizi, A. (2020). Karakterisasi Enzim Amilase dari Bakteri *Bacillus megaterium* pada Variasi Suhu, pH dan Konsentrasi Substrat. *Jurnal Riset Biologi dan Aplikasinya*, **2**(1): 11-17. <https://doi.org/10.26740/jrba.v2n1.p11-17>.
- Jiang, L., Wang, Y., Yin, Q., Liu, G., Liu, H., Huang, Y., *et al.* (2017). Phycocyanin: A potential drug for cancer treatment. *Juournal of Cancer*. **8**(17): 3416-3429. <https://doi.org/10.7150/jca.21058>.
- Juliantoni, Y., Hajrin., W. & Subaidah, W.A. (2020). Nanoparticle Formula Optimization of Juwet Seeds Extract (*Syzygium cumini*) using Simplex Lattice Design Method. *Jurnal Biologi Tropis*, **20**(3): 416-422. <https://doi.org/10.29303/jbt.v20i3.2124>.
- Kasa, T. & Yohanis, F.G. (2017). Chemical composition and nutritional effect of pineapple, mango, banana, avocado and orange: a review article. *Chemical and Process Engineering Research*, **54**: 1-6. [http://www.Downloads/39079-42196-1-PB%20\(3\).pdf](http://www.Downloads/39079-42196-1-PB%20(3).pdf).
- Kemenkes BKPK (2023) *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka*. Kementerian Kesehatan Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan.
- Klojdová, I., Milota, T., Smetanová, J. & Stathopoulos, C. (2023). Encapsulation: A strategy to deliver therapeutics and bioactive compounds?. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **16**(3): 1-19. <https://doi.org/10.3390/ph16030362>.
- Koeswara, T.T., Auli, W.N. & Tursino, T. (2024). Perbandingan metode preparasi sampel pada penetapan kadar proetin tempe kacang kedelai dengan metode biuret. *Jurnal Ilmiah Medicament*, **10**(1): 10-21. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v10i1.6902>.

- Koupenova, M., Kehrel, B. E., Corkrey, H. A., & Freedman, J. E. (2017). Thrombosis and platelets: an update. *European heart journal*, **38**(11): 785–791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw550>.
- Kusuma, I.A.P., Laksmiwati, A.A.I.A.M., Arsa, M. & Ratnayani, K. (2015). Perbandingan Aktivitas Spesifik Ekstrak Kasar Enzim Bromelin Buah Nanas Yang Diisolasi dengan Beberapa Jenis Garam Pengendapan. *Jurnal Kimia*, **9**(2): 139–146. <https://doi.org/10.24843/JCHEM.2015.v09.i02.p01>.
- Large, D.E., Abdelmessih, R.G., Fink, E.A. & Auguste, D.T. (2021). Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. *Advanced drug delivery reviews*, **176**: 1-14 <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113851>.
- Le, N.T.T., Cao, V.D., Nguyen, T.N.Q., Le, T.T.H., Tran, T.T. & Thi, T.T.H. (2019). Soy lecithin-derived liposomal delivery systems: Surface modification and current applications. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**: 1-27. <https://doi.org/10.3390/ijms20194706>.
- Lestari, N.A., Isrul, M., Ramadhan, D.S.F. & Fatahu. (2024). Skrining virtual berbasis farmakofor dari database bahan alam sebagai inhibitor alosterik mutan T790M/C797 EGFR untuk penemuan obat kanker paru. *Jurnal Pharmacia Mandala Wahyu*, **3**(2): 168-186. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v3i3.102>.
- Li, J., Wu, K., Zhang, J., Gao, H., & Xu, X. (2023). Progress in the treatment of drug-loaded nanomaterials in renal cell carcinoma. *Biomedicine & pharmacotherapy*, **167**: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115444>.
- Li, L., Zhang, J., Lin, Y., Zhang, Y., Li, S., Liu, Y., *et al.* (2022). A strategy to design Cu₂MoS₄@MXene composite with high photothermal conversion efficiency based on electron transfer regulatory effect. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**: 1- 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.902312>.
- Liu, P., Chen, G. & Zhang, J.A. (2022). Review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules*, **27**: 1-23. <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>.
- Lombardo, D. & Kiselev, M.A. (2022). Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application, *Pharmaceutics*, **14**(3): 1-49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030543>.
- Lu, B., Wang, J., Hendriks, A.J. & Nolte, T.M. (2024). Clearance of nanoparticles from blood: effects of hydrodynamic size and surface coatings. *Environ. Sci.: Nano*, **11**(1): 406-417. <https://doi.org/10.1039/D3EN00812F>.

- Lv, W., Liu, Y., Li., S., Lv, H. & Xin, H. (2022). Advances of nano drug delivery system for the theranostics of ischemic stroke. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**: 1–31. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01450-5>.
- Machsun, I.R. & Zulaika, E. (2017). Profil Protein Bakteri Ureolitik. *Jurnal Sains dan Seni IT*, **6(2)**: 55-58. <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.25813>.
- Mahardika, W.A., Ramadhany, W. & Lunggani, A.T. (2021). Karakterisasi dan penapisan enzim, protease, amilase serta selulase isolat kapang filoplan *Avicenna marina* (Forssk.) Vierh. *Jurnal Biologi UNAND*, **9(2)**: 54-59. <https://doi.org/10.25077/jbioua.9.2.54-59.2021>.
- Manrique-Rodríguez, S., Heras-Hidalgo, I., Pernia-López, M.S., Herranz-Alonso, A., Del Río Pisabarro, M.C., Suárez-Mier, M.B. *et al.* (2021). Standardization and chemical characterization of intravenous therapy in adult patients: A step further in medication safety. *Drugs in R&D*, **21(1)**: 39–64. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00329-w>
- Mardhotillah, A.A. & Musfar, A.A. (2023). Kajian Metode dan Jenis Penyusun Sediaan Liposom dalam Sistem Penghantaran Obat. *Jurnal Riset Farmasi*, **3(2)**: 95-102. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i2.3122>.
- Masri, M. (2014). Isolasi dan pengukuran aktivitas enzim bromelin dari ekstrak kasar bonggol nanas (*Ananas comosus*) pada variasi suhu dan pH. *Biogenesis*, **2(2)**: 119–125. <https://doi.org/10.33477/bs.v2i1.149>.
- Mauliasati, E.S., Agustini, T.W. & Amalia, U. (2019). Stabilisasi fikosiani *Spirulina platensis* dengan perlakuan mikroenkapsulasi dan pH. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, **22(3)**: 526-534. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v22i3.29121>.
- Muliasari, H. & Permata, L. (2022). Studi awal uji aktivitas enzim amilase dari tumbuhan secara kualitatif berdasarkan perbedaan suhu dan konsentrasi substrat. *Journal of Agritechnology and Food Processing*, **2(1)**: 29–34. <https://doi.org/10.31764/jafp.v2i1.9338>.
- Mulyani, L.N., Veny, L., Dwi, H. & Herlina. (2024). Isolasi Dan Karakterisasi Bromelain Bonggol Nanas Dari Limbah Industri (*Ananas comosus* L. Merr.). *Jurnal Farmasi Galenika*, **11(1)**: 31–49. <https://doi.org/10.70410/jfg.v11i1.328>.
- Naeem, S., Kiew, L.V., Chung, L.Y., Fui, K.S & Misran, M.B. (2015). A comparative approach for the preparation and physicochemical characterization of lecithin liposomes using chloroform and non-halogenated solvents. *J Surface Deterg* **18**, 579–587. <https://doi.org/10.1007/s11743-015-1689-3>.

- Nakhaei, P., Margiana, R., Bokov, D.O., Abdelbasset, W.K., Kouhbanani, M.A.J, Varma, R. S. *et al.*(2021). Liposomes: Structure, biomedical applications, and stability parameters with emphasis on cholesterol. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, **9**: 1-23. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.705886>.
- Narváez, A. & Domínguez, E. (2005). Enzymes. In Townshend, A., Poole, C.F., Worsfold, P.J. (Eds). *Encyclopedia of Analytical Science. Ed II*. 508-523. Elsevier. Madrid. Spanyol.
- Nasirotuzahroh, U. & Susanti, R. (2023). Uji aktivitas fibrinolitik jus cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) pada tikus yang diberi asam traneksamat. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, **46**(1): 1-9. <https://doi.org/10.15294/ijmns.v46i1.46173>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5287971. Diakses 18 September 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Asolectin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. Diakses 18 September 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 10608, Sodium Fluorescein. Diakses 18 September 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-Fluorescein>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 6212, Chloroform. Diakses 18 September 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroform>.
- Németh, Z., Csóka, I., Jazani, R.S., Sipos, B., Haspel, H., Kozma, G., *et al.* (2022). Quality by design-driven zeta potential optimisation study of liposomes with charge imparting membrane additives. *Pharmaceutics*, **14**(9): 1-25. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091798>.
- Noviyanti, T., Ardiningsih, P. & Rahmalia, W. (2012). Pengaruh temperatur terhadap aktivitas enzim protease dari daun sansakng (*Pycnarrhena cauliflora* Diels). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, **1**(1): 31-34.
- Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. (2022). Liposomes: Structure, composition, types and clinical applications. *Heliyon*, **8**(5): 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394>.
- Nugrahena, N.P., Sudarsono, T.A. & Wijayanti, L. (2021). Pengaruh hemolisis terhadap nilai trombosit dengan menggunakan metode *direct counting*. *Jurnal Analis Medika Biosains*, **8**(2): 108–113. <https://doi.org/10.32807/jambs.v8i2.228>.

- Nugroho, A.W. & Fauzi, A. (2024). Studi docking molekuler senyawa turunan Acetoxychavicol Acetat (ACA) pada protein target ER-A, ER-B, dan HER-2 sebagai agen sitotoksik. *Jurnal Farmasetis*, **13(3)**: 111-122. <https://doi.org/10.36312/biocaster.v5i1.342>.
- Nuraini, Wahyuni, T. & Muzammil. (2022). Karakterisasi Beberapa Aksesori Tanaman Nanas Lokal dalam Upaya Pelestarian Sumber Daya Genetik di Bangka Belitung. *Proceedings Series on Physical & Formal Sciences*. Kepulauan Bangka Belitung. Indonesia.
- Nurmalasari, D.R. & Rosida. (2021). Pemisahan protein dalam darah penderita diabetes melitus tipe 2 untuk pengembangan biomarker. *Jurnal Ilmiah Farmasi AKFAR*, **4(2)**: 35-40. <https://doi.org/10.53864/jifakfar.v4i2.76>.
- Pande, S. (2023). Liposomes for drug delivery: review of vesicular composition, factors affecting drug release and drug loading in liposomes. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, **51(1)**: 428-440. <https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2247036>.
- Pandey, H., Rani, R. & Agarwal, V. (2016). Liposome and their applications in cancer therapy. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, **59**: 1-10. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150477>.
- Patel, J.S., Raghavendra, N.M. & Sajeev Kumar, B. (2024). Development and optimization of multivesicular gefitinib liposomal transdermal system employing lipoid S100 for breast cancer: pharmacokinetics, bioavailability, and skin irritation studies in Wistar rats. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10**: 1-21. <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00729-8>.
- Purnama, L., Dewi, E.K. & Kurniasih, R.A. (2016). Karakteristik fisik mikrokapsul fikosianin spirulina pada konsentrasi bahan penyalut yang berbeda. *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, **9(1)**: 1-8. <https://doi.org/10.20961/jthp.v9i2.12844>.
- Purwanto, U.R.E., Ariani, L.W. & Pramitaningastuti, A.S. (2019). Formulasi serum liposom antosianin dari kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) untuk antiaging. *Cendekia Journal of Pharmacy*, **3(2)**: 96-105. <https://doi.org/10.31596/cjp.v3i2.52>.
- Putra, W.A., Diharmini, A.R. & Karnila, R. (2021). Aktivitas ekstrak kasar enzim kolagenase dari organ dalam ikan malong (*Congresox talabon*) pada pH berbeda', *Jurnal Teknologi dan Industri Pertanian Indonesia*, **13(1)**: 27-30. <https://doi.org/10.17969/jtipi.v13i1.18587>.
- Rachmania, R.A., Wajyudi, P., Wardani, A.M. & Insani, D.R. (2017). Profil berat molekul enzim protease buah nanas (*Ananas comosus* L.Merr) dan pepaya

- (*Carica papaya L.*) menggunakan metode SDS-PAGE. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, **13(1)**: 52-65. <https://doi.org/10.20961/alchemistry.v13i1.2540>.
- Ramalingam, C., Srinath, R. & Putriana, N.A. (2012). Isolation and characterization of Bromelain from pineapple (*Ananas comosus*) and comparing its anti-browning activity on apple juice with commercial antibrowning agents. *Elixir Food Science*, **45**: 7822–7826.
- Rihhadatulaisy, S., Sriwidodo, S. & Putriana, N.A. (2020). Stabilitas liposom dalam sistem penghantaran obat. *Majalah Farmasetika*, **5(5)**: 257-272. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i5.27456>.
- Rohmah, M.K., Fickri, D.Z. & Setyawati, H. (2022). Uji aktivitas antiplatelet dan trombolitik perasan daging buah nanas (*Ananas comosus L.*) secara *in vitro*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, **3(2)**: 102–109. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.8330>.
- Rohmah, M.K., Fickri, D.Z. & Setyawati, H. (2022). Uji aktivitas antiplatelet dan trombolitik perasan daging buah nanas (*Ananas comosus L.*) secara *in vitro*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, **3(2)**: 102-109. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.8330>.
- Rosalina, A.I., Sagita, E. & Iskandarsyah. (2023). Penghantaran obat melalui kulit: Teknologi vesikel liposome dan analogny. *Jurnal Kedokteran Meditek*, **29(1)**: 109–120. <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v29i1.2428>.
- Rosita, L., Cahya, A.A. & Arfira, F.R. (2019). *Hematologi Dasar*. Universitas Islam Indonesia. Yogyakarta. Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. (Ed.). (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi ke-6. Pharmaceutical Press and American Association. Chicago.
- Sahumena, M.H., Suryani & Pratiwi, W. (2023). Preparasi dan karakterisasi sistem pembawa liposom dari ekstrak etanol daun miana (*Coleus atropurpureus L. Benth*), *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, **3(2)**: 297–308. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.20414>.
- Schupper A.J, Rao, M., Mohammadi N., Baron R., Lee J.Y.K., Acerbi F., *et al.*(2021). Fluorescence-guided surgery: A review on timing and use in brain tumor surgery. *Frontiers in Neurology*. **12**: 1-14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.682151>.
- Shaker, S., Gardouh, A. R., & Ghorab, M. M. (2017). Factors affecting liposomes particle size prepared by ethanol injection method. *Research in pharmaceutical sciences*, **12(5)**: 346–352. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.213979>.

- Shashidar, G.M & Monar, B. (2018). Nanocharacterization of liposomes for the encapsulation of water soluble compounds from *Cordyceps sinensis* CS1197 by a supercritical gas anti-solvent technique. *RSC Advances*, **8(60)**: 34634–34649. <https://doi.org/10.1039/C8RA07601D>.
- Shi, J., Li, J., Wang, Y., Cheng, J. & Zhang, C.Y. (2020). Recent advances in MoS₂-based photothermal therapy for cancer and infectious disease treatment. *Journal of Materials Chemistry B*, **8(27)**: 5793–5807. <https://doi.org/10.1039/d0tb01018a>.
- Sial, N., Rasool, N., Rizwan K., Altaf, A.A., Alim S., Malik, A., *et al.* (2020). Efficient synthesis of 2,3-diarylbenzo[b]thiophene molecules through palladium (0) Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction and their antithrombolytic, biofilm inhibition, hemolytic potential and molecular docking studies. *Medicinal Chemistry Research*, **29**: 1486–1496. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02568-7>.
- Šturm, L. & Ulrih, N.P. (2021). Basic methods for preparation of liposomes and studying their interactions with different compounds, with the emphasis on polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, **22(12)**: 1–20. <https://doi.org/10.3390/ijms22126547>.
- Sundar, S.K. & Tirumkudulu, M.S. (2014). Synthesis of sub-100-nm liposomes via hydration in a packed bed of colloidal particles. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **53(1)**: 198–205. <https://doi.org/10.1021/ie402567p>.
- Sunendar, B. & Hermawan, I.T. (2008). Preparasi dan karakterisasi kalsium ferit dari keramik biogelas menggunakan Simulated Body Fluid (Sbf) Ringer untuk aplikasi identifikasi sel kanker. *Indonesian Journal of Materials Science*, **10(1)**: 1–6. <https://doi.org/10.17146/jusami.2008.10.1.4559>.
- Syahbanu, F. & Pawestri, S. (2023). Kajian enzim fibrinolitik pada mikroorganisme asal pangan fermentasi Asia: Review. *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, **16(1)**: 41–64. <https://doi.org/10.20961/jthp.v16i1.72623>.
- Taurina, W., Sari, R., Hafinur, U.C., Wahdaningsih, S. & Isnindar. (2017). Optimasi kecepatan dan lama pengadukan terhadap ukuran nanopartikel kitosan-ekstrak etanol 70% kulit jeruk siam (*Citrus nobilis* L.var Microcarpa). *Traditional Medicine Journal*, **22(1)**: 16–20. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.24302>.
- Tian, Y., Younis, M.R., Tang, Y., Liao, X., He, G., Wang, S., *et al.* (2021). Dye-loaded mesoporous polydopamine nanoparticles for multimodal tumor theranostics with enhanced immunogenic cell death. *Journal of nanobiotechnology*, **19(1)**: 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01109-7>.

- Umar, I. & Sujud, R.Z. (2020). Hemostasis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *Journal of Anaesthesia and Pain*, **1(2)**: 19-32. <https://doi.org/10.21776/ub.jap.2020.001.02.04>.
- Varilla, C., Marcone, M., Paiva, L., & Baptista, J. (2021). Bromelain, a group of pineapple proteolytic complex enzymes (*Ananas comosus*) and their possible therapeutic and clinical effects. A summary. *Foods (Basel, Switzerland)*, **10(10)**: 1-14. <https://doi.org/10.3390/foods10102249>.
- Vazquez-Prada, K.X., Moonshi, S.S., Wu, Y., Akther, F., Tse, B.W.C., Sokolowski, K.A., *et al.* (2023). A spiky silver-iron oxide nanoparticle for highly efficient targeted photothermal therapy and multimodal imaging of thrombosis. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **19(11)**: 1-16. <https://doi.org/10.1002/sml.202205744>.
- Vazquez-Prada, K.X., Moonshi, S.S., Xu, Z.P. & Ta, H.T. (2023). Photothermal nanomaterials for theranostics of atherosclerosis and thrombosis. *Applied Materials Today*, **35**: 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2023.101967>.
- Vélez-Peña, E., Jiménez, V.A., Manzo-Merino, J., Alderete, J. B., & Campos, C.H. (2024). Chlorin e6-Conjugated mesoporous titania nanorods as potential nanoplatfrom for photo-chemotherapy. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, **14(11)**: 1-14. <https://doi.org/10.3390/nano14110933>.
- Wang, M., Chang, M., Chen, Q., Wang, D., Li, C., Hou, Z., *et al.* (2020). Au₂Pt-PEG-Ce6 nanoformulation with dual nanozyme activities for synergistic chemodynamic therapy / phototherapy. *Biomaterials*, **252**: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120093>.
- Weng, Y., Yao, J., Sparks, S., & Wang, K.Y. (2017). Nattokinase: An oral antithrombotic agent for the prevention of cardiovascular disease. *International journal of Molecular Sciences*, **18(3)**: 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms18030523>.
- Widyasari, A.D., Ramadhan, L.O.A.N. & Dewi, C. (2022). Pemodelan farmakofor dan skrining Virtual dari database senyawa bahan alam sebagai inhibitor Sars-CoV-2 RNA-dependent RNA Polimerase. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, **1(6)**: 247-257. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i6.49>.
- Wijaya, D.P., Untari, B., Fithri, N.A., Herlina & Rahayu, P.S. (2023). Formulation and characterization liposome of oxcarbazepine. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, **10(2)**: 59–65. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v10i2.33707>.
- Yokoto, D., Moraes, de Marcela, M.B., Pinho, S.C. (2012). Characterization of lyophilized liposomes produced with non-purified soy lecithin: a case study of

- casein hydrolysate microencapsulation. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, **29(2)**: 325-335. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322012000200013>.
- Yuan, L., Liangqi, C., Xiyu, T., & Jinyao, L. (2022). Biotechnology, bioengineering and applications of *Bacillus* Nattokinase. *Biomolecules*, **12(7)**: 1-21. <https://doi.org/10.3390/biom12070980>.
- Yusroni, A., Purwitasari, N. & Abdillah, H. (2021). Uji aktivitas enzim protease pada kedelai grade c yang difermentasi padat dengan inokulum tempe kediri. *Prosiding Simposium Nasional Rekayasa Aplikasi Perancangan dan Industri*. Surakarta. Indonesia.
- Zhang, Q., Huang, S., Liu, X., Wang, W., Zhu, Z., & Chen, L. (2024). Innovations in breaking barriers: liposomes as near-perfect drug carriers in ischemic stroke therapy. *International journal of nanomedicine*, **19**: 3715–3735. <https://doi.org/10.2147/IJN.S462194>.
- Zhou, D.D. (2008). Microelectrodes for in-vivo determination of pH. In Zhang, X., Ju, H., Wang, J. (Eds). *Electrochemical Sensors, Biosensors and their Biomedical Applications*. 261–305. Academic Press. San Diego. USA