

**LIPOSOM *PHOTOTHERMAL SENSITIZER* DENGAN ENZIM
TEMPE BONGKREK SEBAGAI TERAPI TROMBOSIS:
OPTIMASI DAN EVALUASI *IN VITRO***

SKRIPSI

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



Oleh:

RIFFDAH SESYA LINTHRA

08061282126033

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

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Liposom *Photothermal Sensitizer* dengan Enzim
Tempe Bongkrek Sebagai Terapi Trombosis:
Optimasi dan Evaluasi *In Vitro*
Nama Mahasiswa : Riffdah Sesya Linthra
NIM : 08061282126033
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **13 Juni 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 13 Juni 2025

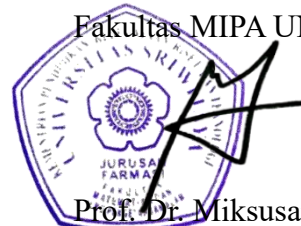
Pembimbing:

1. Apt. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002 (.....)
2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002 (.....)

Pembahas:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002 (.....)
2. Prof. Dr. Elfita, M.Si.
NIP. 196903261994122001 (.....)

Mengetahui
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Liposom *Photothermal Sensitizer* dengan Enzim
Tempe Bongkrek Sebagai Terapi Trombosis:
Optimasi dan Evaluasi *In Vitro*
Nama Mahasiswa : Riffdah Sesya Linthra
NIM : 08061282126033
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya
pada tanggal **15 Juli 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan
masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 15 Juli 2025

Ketua:

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

()

Anggota:

1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002
2. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
3. Prof. Dr. Elfita, M.Si.
NIP. 196903261994122001

()
()
()

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 : Riffdah Sesya Linthra

NIM : 08061282126033

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 dipublikasikan 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, 15 Juli 2025

Penulis



Riffdah Sesya Linthra
NIM. 08061282126033

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Riffdah Sesya Linthra
NIM : 08061282126033
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:

“Liposom *Photothermal Sensitizer* dengan Enzim Tempe Bongkrek Sebagai Terapi Trombosis: Optimasi dan Evaluasi *In vitro*”

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, 15 Juli 2025

Penulis



Riffdah Sesya Linthra
NIM. 08061282126033

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut 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.”
(Al-Baqarah: 286)

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

Motto:

“Every failure is an opportunity to learn and grow.”

“Even if our improvement speed is just 1 kilometer per hour, even if it’s that slow, we keep growing.”

“Never lose yourself, and always remember to be grateful to yourself.”

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 **“Liposom Photothermal Sensitizer dengan Enzim Tempe Bongkrek Sebagai Terapi Trombosis: Optimasi dan Evaluasi *In Vitro*”**. 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 yaitu ibuku (Rita Asmara S.E) dan ayahku (Muhamad Kadir S.Pd) 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, Rifdah Sesya Linthra. Terima kasih telah bertahan sejauh ini, kamu hebat sudah berhasil melangkah sampai tahap ini. Teruslah melangkah hingga mencapai impianmu.
4. Saudaraku satu-satunya, Naufal Raka Linthra. Terima kasih telah memberikan motivasi, menjadi tempat berbagi cerita, keluh kesah dan senantiasa menghiburku dan menemaniku di kala sedih dan senang. Semoga kamu mewujudkan semua impianmu.
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. Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. dan Ibu Prof. Dr. Elfita, 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. Keluarga besar baik dari lintang maupun ranau, terima kasih atas dukungan dan segala doa baiknya untuk penulis.
12. Partner penelitianku, Farah Daffa Azzahra dan R.D. Nindi Marrisca, terima kasih telah berjuang dan bertahan sampai akhir melewati momen tersulit penelitian dan penyusunan skripsi serta bantuan dan semangat yang sudah diberikan kepada penulis selama masa penelitian dan penyusunan skripsi.
13. Para teman dekatku yang aku jumpai semasa kuliah, “Sikloheksana” (Nindi, Eca, Bina, Puput, Tayo, Faiza, Dina, Farah, dan Aul), terima kasih atas dukungan, kebersamaan, tawa, dan semangat yang telah kalian berikan selama masa perkuliahan.
14. Grup “mudahkan kami” (Nahla, Dina, Nindi, 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, Nindi, Nahla, Puan, Bila, Nana, dan Debbie) yang telah menemani setiap proses eksperimen dari pagi hingga malam, dari *trial and error* hingga berhasil dan 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 meramaikan suasana lab tekfar dengan canda dan tawa kalian dan menemani penelitian hingga malam.
17. Grup “Intel” (Wahyu, Fahmi, Nadya, dan Syarif) yang telah memberikan semangat, menjadi tempat berbagi cerita dan canda tawa sejak kita duduk di bangku SMA. Tetap menjadi sobatku yaa!
18. Teruntuk aslab tekfar (Nindi, Violent, Yohana, Farah, Arif, Bina, Riska, Aulia, Dina, Destri, Sarah, Wijdan, Luthfiyah, Mellyani, Kurnia, Lucyana),

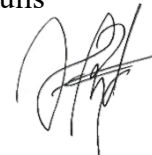
terima kasih telah bersama-sama rela pulang malam menjadi penjaga lab tekfar dan saling membantu selama praktikum.

19. Terima kasih untuk kakak asuh (Nurfatika Isti, S.Farm.) yang telah banyak memberikan bantuan sejak awal perkuliahan hingga selesai, dan adik asuh (Intan, Ankay, dan Azzura) yang telah memberikan dukungan, doa, dan semangat.
20. Terima kasih untuk seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2021 atas kebersamaan dan kenangan indah selama masa perkuliahan dan praktikum. *See u on top!*
21. Terima kasih kepada pegawai Klinik Universitas Sriwijaya yang sudah membantu jalannya penelitian saya.
22. Enhypen, Stray Kids, dan 5SOS untuk karya-karyanya yang senantiasa menemani dan memberikan semangat kepada penulis.
23. 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, 15 Juli 2025

Penulis



Riffdah Sesya Linthra

NIM. 08061282126033

**Liposom *Photothermal Sensitizer* dengan Enzim Tempe Bongkrek Sebagai
Terapi Trombosis: Optimasi Dan Evaluasi *In Vitro***

**Riffdah Sesya Linthra
08061282126033**

ABSTRAK

Trombosis dapat memicu penyakit seperti stroke iskemik dan infark miokard akut. Terapi trombosis yang biasanya diberikan antiplatelet, antikoagulan, dan agen trombolitik. Berbeda dengan antiplatelet dan antikoagulan yang bersifat preventif, agen trombolitik bekerja secara langsung untuk melarutkan trombus, contohnya tPA. Tempe bongkrek merupakan makanan yang difermentasi jamur *Rhizopus oligosporus* yang terdapat enzim proteolitik. Enzim purifikasi tempe bongkrek yang telah diteliti memiliki aktivitas fibrinolitik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum liposom *photothermal sensitizer* yang mengenkapsulasi ekstrak kasar dan enzim purifikasi tempe bongkrek. Penentuan formula optimum menggunakan Design-Expert® dengan metode faktorial 2². Faktor yang digunakan adalah soya lesitin dan tween-80. Level maksimum dan minimum yang digunakan untuk soya lesitin adalah 0,8% dan 0,1% dan untuk tween-80 adalah 0,1% dan 0,01%. Formula optimum yang didapatkan dikarakterisasi ukuran partikel, PDI, morfologi, zeta potensial, uji *cycling test* (terdiri dari uji tampilan fisik dan efisiensi enkapsulasi), aktivitas trombolitik dan *photothermal efficiency*. Konsentrasi soya lesitin bisa meningkatkan %EE, viskositas, dan peningkatan suhu tetapi soya lesitin bisa menurunkan pH serta tween-80 bisa menurunkan %EE, peningkatan suhu dan viskositas tetapi tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap pH. Formula optimum yang didapatkan sebesar 0,604% soya lesitin dan 0,1% tween-80. Liposom *photothermal sensitizer* memiliki bentuk bulat dengan ukuran partikel 825,5 nm, PDI sebesar 0,609 dan zeta potensial sebesar -77,5 mV. Ekstrak kasar dan enzim purifikasi tempe bongkrek dengan konsentrasi 100% memiliki aktivitas trombolitik sebesar 45,05% dan 48,96%. Liposom *photothermal sensitizer* yang diformulasikan menunjukkan potensi sebagai agen trombolitik dengan aktivitas trombolitik dengan Lip-Phy-CETB, Lip-Phy-PETB, Lip-Flu-CETB, Lip-Flu-PETB dengan nilai berurutan 32,40%; 41,98%; 16,00%, dan 35,53%.

Kata kunci: enzim proteolitik, liposom, *photothermal*, tempe bongkrek, trombolitik

Photothermal Sensitizer Liposomes with Tempe Bongkrek Enzyme for Thrombosis Therapy: Optimization and In Vitro Evaluation

Riffdah Sesya Linthra
08061282126033

ABSTRACT

Thrombosis can trigger diseases such as ischemic stroke and acute myocardial infarction. Thrombosis therapy is usually administered with antiplatelets, anticoagulants, and thrombolytic agents. Unlike antiplatelets and anticoagulants which are preventive, thrombolytic agents work directly to dissolve thrombus, for example tPA. Tempe bongkrek is a food fermented by *Rhizopus oligosporus* fungus that contains proteolytic enzymes. The purified enzyme of tempe bongkrek that has been studied has fibrinolytic activity. This study aims to determine the optimum formula of liposome photothermal sensitizer that encapsulates crude extract and purified enzyme of tempe bongkrek. Determination of the optimum formula using Design-Expert® with factorial method 2². The factors used are soy lecithin and tween-80. The maximum and minimum levels used for soy lecithin were 0.8% and 0.1% and for tween-80 were 0.1% and 0.01%. The optimum formula obtained was characterized by particle size, PDI, morphology, zeta potential, cycling test (consisting of physical appearance test and encapsulation efficiency), thrombolytic activity and photothermal efficiency. The concentration of soy lecithin can increase %EE, viscosity, and temperature increase but soy lecithin can reduce pH and Tween-80 can reduce %EE, temperature increase and viscosity but has no significant effect on pH. The optimum formula obtained was 0.604% soy lecithin and 0.1% tween-80. Liposome photothermal sensitizer has a spherical shape with a particle size of 825.8 nm, PDI of 0.609 and zeta potential of -77.5 mV. Crude extract and purified enzyme of tempe bongkrek with 100% concentration had thrombolytic activity of 45.05% and 48.96%. The formulated liposome photothermal sensitizers demonstrated potential as thrombolytic agents, exhibiting thrombolytic activity with Lip-Phy-CETB, Lip-Phy-PETB, Lip-Flu-CETB, and Lip-Flu-PETB showing values of 32.40%, 41.98%, 16.00%, and 35.53%, respectively.

Keyword(s): liposome, proteolytic enzyme tempeh bongkrek, photothermal, 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 MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	x
<i>ABSTRACT</i>	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	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tempe.....	6
2.1.1 Potensi Fibrinolitik dari Tempe Bongkrek.....	8
2.2 Trombosis.....	8
2.2.1 Diagnosis Trombosis.....	9
2.2.2 Trombolitik	10
2.3 <i>Photothermal Therapy</i>	11
2.3.1 <i>Photothermal Therapy</i> Untuk Trombosis	12
2.3.2 Nanopartikel Untuk <i>Photothermal Therapy</i>	14
2.4 Teknologi Nanopartikel.....	15
2.4.1 Liposom	15
2.4.2 Metode Preparasi Liposom	16
2.5 Karakterisasi Liposom	18
2.6 Optimasi dengan Desain Faktorial.....	21
2.6.1 Penafsiran Grafik Design-Expert®	24
2.6.2 Cara Analisis pada Design-Expert®	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	29
3.1 Waktu dan Tempat.....	29
3.2 Alat dan Bahan	29
3.2.1 Alat	29
3.2.2 Bahan	30
3.3 Metode Penelitian	30
3.3.1 Proses Pembuatan Tempe Bongkrek.....	30
3.3.2 Karakterisasi Tempe Bongkrek.....	31

3.3.3	Ekstraksi Enzim Fibrinolitik dari Tempe Bongkrek	35
3.3.4	Pemurnian Ekstrak Kasar Enzim	35
3.3.5	Karakterisasi Ekstrak Kasar dan Enzim Purifikasi Tempe Bongkrek	36
3.3.6	Formulasi dan Proses Pembuatan Liposom	37
3.3.6.1	Karakterisasi Liposom <i>Photothermal Sensitizer</i> Fikosianin	38
3.3.7	Karakterisasi Liposom <i>Photothermal Sensitizer</i> Formula Optimum.....	41
3.3.8	Uji Efek <i>Photothermal Efficiency</i> Liposom.....	41
3.3.9	Uji In Vitro Aktivitas Trombolitik.....	42
3.3.10	Uji Hemolisis	43
3.3.11	Analisis Statistika	44
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	46
4.1	Preparasi Sampel Tempe Bongkrek.....	46
4.2	Karakterisasi Tempe Bongkrek	47
4.2.1	Organoleptis	48
4.2.2	Kadar Air	48
4.2.3	Kadar Abu.....	50
4.2.4	Kadar Lemak	51
4.2.5	Kadar Protein	52
4.2.6	Cemaran Logam dan Arsen	53
4.2.7	Cemaran Mikroba.....	55
4.3	Ekstraksi Enzim Tempe Bongkrek	57
4.4	Pemurnian Ekstrak Kasar Tempe Bongkrek	57
4.5	Karakterisasi Enzim Ekstrak Kasar dan Enzim Purifikasi Tempe Bongkrek	58
4.5.1	Aktivitas Enzim Ekstrak Kasar dan Enzim Purifikasi Tempe Bongkrek	58
4.5.2	Ukuran Massa Molekul Enzim CETB dan PETB.....	60
4.6	Pembuatan Liposom.....	62
4.7	Analisis Liposom untuk Penentuan Formula Optimum.....	64
4.7.1	Analisis Organoleptis Liposom	65
4.7.2	Analisis Persentase Efisiensi Enkapsulasi Liposom (%EE).....	66
4.7.3	Analisis Viskositas Liposom	72
4.7.4	Analisis pH Liposom.....	77
4.7.5	Analisis Peningkatan Suhu Liposom.....	82
4.8	Penentuan Formula Optimum dan Karakterisasi Liposom Formula Optimum.....	88
4.8.1	Penentuan Formula Optimum	88
4.8.2	Hasil Karakterisasi PSA, PDI, Zeta Potensial, dan Morfologi	89
4.8.3	Hasil Karakterisasi Organoleptis, Persentase Efisiensi Enkapsulasi Liposom Formula Optimum	93
4.8.4	Hasil Pengujian Stabilitas <i>Cycling Test</i>	95

4.9 Hasil Uji <i>Photothermal Efficiency</i>	99
4.10 Uji Trombolitik	100
4.10.1 Uji Trombolitik Liposom <i>Photothermal Sensitizer</i>	103
4.11 Uji Hemolisis.....	108
BAB V PENUTUP.....	112
5.1 Kesimpulan	112
5.2 Saran	113
DAFTAR PUSTAKA	114
LAMPIRAN.....	125
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	185

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Hasil identifikasi mikroskopis (a) <i>R. oligosporus</i> (b) <i>R. oryzae</i>	6
Gambar 2. (a) Aliran darah normal, (b) Aliran darah yang terhambat oleh trombosis.....	9
Gambar 3. Alur terapi trombosis	10
Gambar 4. Struktur kimia (a) ICG (b) IR-780	13
Gambar 5. Nanopartikel <i>photothermal</i> untuk trombosis	15
Gambar 6. Ilustrasi liposom bermuatan enzim dan <i>photosensitizer</i>	16
Gambar 7. Karakterisasi liposom.....	18
Gambar 8. Hasil tempe bongkrek.....	48
Gambar 9. Grafik karakterisasi tempe bongkrek	49
Gambar 10. Mekanisme <i>salting out</i>	58
Gambar 11. Grafik aktivitas enzim	59
Gambar 12. Hasil visualisasi SDS-PAGE	62
Gambar 13. Ilustrasi tween-80 sebagai <i>edge activator</i>	63
Gambar 14. Grafik hasil pengujian efisiensi enkapsulasi liposom fikosianin	67
Gambar 15. (a) Kurva <i>predicted</i> vs <i>actual</i> respon %EE (b) Kurva normal plot, (c) Kurva <i>interaction</i> , (d) Grafik 3D <i>surface</i> respon %EE.....	68
Gambar 16. Ilustrasi peningkatan konsentrasi terhadap efisiensi enkapsulasi (a) Soya lesitin (b) Tween-80.....	71
Gambar 17. Grafik hasil pengujian viskositas liposom fikosianin	72
Gambar 18. (a) Kurva <i>predicted</i> vs <i>actual</i> respon viskositas, (b) Kurva normal plot, (c) Kurva <i>interaction</i> , (d) Grafik 3D <i>surface</i> viskositas.....	74
Gambar 19. Grafik hasil pengujian pH liposom fikosianin	77
Gambar 20. (a) Kurva <i>predicted</i> vs <i>actual</i> respon pH (b) Kurva normal plot, (c) Kurva <i>interaction</i> , (d) Grafik 3D <i>surface</i> pH.....	79
Gambar 21. Grafik hasil pengujian peningkatan suhu liposom fikosianin	83
Gambar 22. (a) Kurva <i>predicted</i> vs <i>actual</i> respon peningkatan suhu (b) Kurva normal plot, (c) Kurva <i>interaction</i> , (d) Grafik 3D <i>surface</i> peningkatan suhu	85
Gambar 23. Ilustrasi fosfolipid menyerap panas.....	88
Gambar 24. Grafik PDI berdasarkan (a) Intensitas (b) Volume.....	91
Gambar 25. (a) Hasil TEM skala 1000 nm (b) Hasil TEM skala 200 nm (c) Hasil TEM skala 200 nm (d) Hasil TEM skala 50 nm	92
Gambar 26. Ilustrasi pengaruh komponen liposom terhadap muatan liposom....	93
Gambar 27. Liposom Formula Optimum, (a) Liposom fikosianin CETB (Lip-Phy-CETB); (b) Liposom fikosianin PETB (Lip-Phy-PETB); (c) Liposom <i>fluorescein sodium</i> CETB (Lip-Flu-CETB); (d) Liposom <i>fluorescein sodium</i> PETB (Lip-Flu-PETB).	94
Gambar 28. Grafik persen efisiensi enkapsulasi	94

Gambar 29. Konformasi struktur fikosianin akibat peningkatan suhu	97
Gambar 30. Isomerasi <i>fluorescein sodium</i>	97
Gambar 31. Grafik persen efisiensi enkapsulasi pengujian <i>cycling test</i>	98
Gambar 32. Grafik hasil uji trombolitik pada nattokinase, ekstrak kasar tempe bongkrek (CETB), dan enzim terpurifikasi tempe bongkrek (PETB)	102
Gambar 33. Grafik uji trombolitik tanpa laser	104
Gambar 34. Mekanisme trombolitik tanpa laser	105
Gambar 35. Grafik uji trombolitik dengan laser	107
Gambar 36. Ilustrasi mekanisme trombolitik menggunakan laser	107
Gambar 37. Mekanisme hemolisis	109
Gambar 38. Grafik hasil uji hemolisis	110

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Syarat mutu tempe kedelai	7
Tabel 2.	Perbedaan fibrinolisin dan aktivator plasminogen	11
Tabel 3.	Perbedaan <i>photosensitizer</i> alami dan <i>photosensitizer</i> sintetik	13
Tabel 4.	Istilah statistik dalam optimasi	22
Tabel 5.	Jenis grafik Design-Expert®	24
Tabel 6.	Level soya lesitin dan tween-80	37
Tabel 7.	Formulasi liposom <i>photothermal sensitizer</i> fikosianin	37
Tabel 8.	Kategori penilaian fisik liposom	38
Tabel 9.	Hasil karakterisasi tempe bongkrek	47
Tabel 10.	Karakterisasi tempe bongkrek cemaran logam dan arsen	53
Tabel 11.	Karakterisasi tempe bongkrek cemaran mikroba	55
Tabel 12.	Pengujian organoleptis liposom	66
Tabel 13.	Hasil analisis statistik respon persentase efisiensi enkapsulasi.....	67
Tabel 14.	Analisis varian terhadap persentase efisiensi enkapsulasi.....	70
Tabel 15.	Hasil analisis statistik respon viskositas.....	73
Tabel 16.	Analisis varian terhadap viskositas	75
Tabel 17.	Hasil analisis statistik respon pH	78
Tabel 18.	Analisis varian terhadap pH	81
Tabel 19.	Hasil analisis statistik respon peningkatan suhu	83
Tabel 20.	Analisis varian terhadap peningkatan suhu	86
Tabel 21.	Nilai observasi liposom formula optimum.....	95
Tabel 22.	Hasil pengujian <i>cycling test</i>	95
Tabel 23.	Hasil uji <i>two-way</i> ANOVA uji trombolitik	101
Tabel 24.	Nilai aktivitas trombolitik liposom <i>photothermal sensitizer</i> tanpa laser.....	103
Tabel 25.	Nilai aktivitas trombolitik liposom <i>photothermal sensitizer</i> dengan laser.....	105
Tabel 26.	Hasil uji hemolisis	109

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	125
Lampiran 2. Preparasi Tempe Bongkrek.....	126
Lampiran 3. Preparasi Ekstrak Kasar Dan Enzim Tempe Bongkrek	127
Lampiran 4. Preparasi Liposom	128
Lampiran 5. Dokumentasi Preparasi Tempe Bongkrek	129
Lampiran 6. Dokumentasi Preparasi Ekstrak Kasar Tempe Bongkrek dan Enzim Purifikasi Tempe Bongkrek.....	130
Lampiran 7. Dokumentasi Preparasi Liposom.....	131
Lampiran 8. Karakterisasi Tempe Bongkrek Sesuai SNI.....	132
Lampiran 9. Hasil Karakterisasi Tempe Uji Cemarkan Logam dan Bakteri	136
Lampiran 10. Perhitungan Karakterisasi Aktivitas Enzim	138
Lampiran 11. Perhitungan Bahan.....	139
Lampiran 12. Perhitungan Osmolaritas PBS pH 7,4.....	143
Lampiran 13. Analisis pH Liposom <i>Photosensitizer</i> Fikosianin.....	144
Lampiran 14. Analisis Viskositas Liposom <i>Photosensitizer</i> Fikosianin	145
Lampiran 15. Kurva Kalibrasi Efisiensi Enkapsulasi Liposom <i>Photosensitizer</i>	146
Lampiran 16. Perhitungan Persen Efisiensi Enkapsulasi Liposom <i>Photosensitizer</i> Fikosianin.....	150
Lampiran 17. Hasil Optimasi Formula Liposom <i>Photosensitizer</i>	151
Lampiran 18. Hasil PSA, PDI, Zeta Potential, dan Morfologi, TEM Formula Optimum.....	152
Lampiran 19. Perhitungan Persentase Efisiensi Enkapsulasi Formula Optimum.....	156
Lampiran 20. Hasil <i>Cycling Test</i>	157
Lampiran 21. Hasil Statistika Pengujian <i>Cycling Test</i>	161
Lampiran 22. Hasil Statistika Variasi Konsentrasi Nattokinase, CETB, dan PETB	171
Lampiran 23. Perhitungan Hasil Uji <i>Photothermal Efficiency</i>	176
Lampiran 24. Perhitungan Hasil Uji Trombolitik <i>In Vitro</i>	181
Lampiran 25. Dokumentasi Hasil Uji Hemolisis	184

DAFTAR SINGKATAN

%EE	: Efisiensi enkapsulasi
µg/mL	: Mikrogram per milimeter
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
APM/g	: Angka plate mikroba per gram
b/b	: Bobot per bobot
BSN	: Badan Standar Nasional
CETB	: <i>Crude enzyme</i> tempe bongkrek
cm	: Centimeter
cP	: Centipoise
CV	: <i>Coefficient of variance</i>
g	: Gram
g/cm ³	: Gram per sentimeter kubik
GMO	: <i>Genetically modified organism</i>
kDa	: KiloDalton
kg	: Kilogram
Lip-CETB	: Liposom dengan <i>crude enzyme</i> tempe bongkrek
Lip-Flu-CETB	: Liposom dengan <i>fluorescein sodium</i> dan <i>crude enzyme</i> tempe bongkrek
Lip-Flu-PETB	: Liposom dengan <i>fluorescein sodium</i> dan <i>purified enzyme</i> tempe bongkrek
Lip-PETB	: Liposom dengan <i>purified enzyme</i> tempe bongkrek
Lip-Phy-CETB	: Liposom dengan fikosianin dan <i>crude enzyme</i> tempe bongkrek
mg	: Miligram
mg/kg	: Miligram per kilogram
mm	: Milimeter
nm	: Nanometer
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PDI	: <i>Polydispersity index</i>
PETB	: <i>Purified enzyme</i> tempe bongkrek
ppm	: <i>Part per million</i>
PSA	: <i>Particle size analyzer</i>
<i>P-value</i>	: <i>Probability value</i>
R	: <i>Coefficient of correlation</i>
R ²	: <i>Coefficient of determination</i>
rpm	: <i>Rotation per minute</i>
SD	: <i>Standar deviation</i>
SDS-PAGE	: <i>Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis</i>
Sig	: Signifikan
SNI	: Standar Nasional Indonesia
TEM	: <i>Transmission electron microscopy</i>
tPA	: <i>tissue plasminogen activator</i>
U/mg	: Unit per miligram

UV-Vis	: <i>Ultraviolet-visible</i>
v/v	: volume per volume
θ	: Theta
ρ	: Rho

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Trombosis merupakan pembentukan trombus atau bekuan darah yang berada di dalam pembuluh darah (Hendi *et al.* 2018). Penumpukan plak pada akhirnya akan memperkecil ruang pembuluh darah dan membentuk gumpalan sehingga menyebabkan stroke trombotik (Kuriakose and Xiao, 2020). Pembentukan trombus yang terlokalisasi dan sering kali bersifat oklusif biasanya disebabkan oleh pecahnya plak dan erosi superfisial. Hal ini dapat menyebabkan infark miokard jika terjadi pada arteri koroner (Palasubramaniam *et al.* 2019).

Menurut Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018, prevalensi penyakit jantung secara umum di Indonesia mencapai persentase 1,5% termasuk infark miokard akut (IMA) (Amrullah *et al.* 2021). Selain itu, trombosis juga dapat menyebabkan stroke iskemik, stroke iskemik terjadi karena penyumbatan pembuluh darah yang membatasi pasokan darah ke otak (Chugh, 2019). Pada tahun 2011, World Health Organization (WHO) memperkirakan sebanyak 20,5 juta jiwa di dunia menderita stroke, dari jumlah tersebut 5,5 juta jiwa telah meninggal dunia (Permatasari, 2020). Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling umum, yang menyumbang sekitar 75% dari semua stroke yang terjadi di Asia dan 67,1% diantaranya terjadi di Indonesia (Restikasari *et al.* 2022).

Terapi untuk melawan pembentukan trombus yang digunakan saat ini yaitu antiplatelet, antikoagulan, dan agen trombolitik (Alencar *et al.* 2021). Berbeda antikoagulan dan antiplatelet yang mencegah terbentuknya trombus, agen

trombolitik bekerja saat trombus sudah terbentuk yang menyebabkan berbagai penyakit termasuk stroke iskemik dan infark miokard (Dewoto *et al.*, 2016). Terapi trombolitik yang biasanya digunakan adalah *tissue plasminogen activator* (tPA), altepase, streptokinase, dan urokinase. tPA berperan dalam mengaktivasi plasminogen yang terikat pada fibrinogen menjadi plasmin, yang selanjutnya berfungsi dalam degradasi fibrin. Aktivitas tersebut tidak terbatas pada lokasi trombus melainkan juga dapat bekerja pada plasminogen yang bersirkulasi dalam sistemik sehingga meningkatkan risiko pendarahan (Ren *et al.* 2024). Oleh karena itu, perlu dicari alternatif lain untuk terapi trombosis.

Salah satu sumber enzim fibrinolitik adalah makanan fermentasi seperti tempe bongkreng yang berasal dari Jawa Tengah, Indonesia. Tempe bongkreng yang dimurnikan dengan ammonium sulfat memiliki aktivitas spesifik enzim fibrinolitik sebesar 0,551 U/mg (Sasmita *et al.* 2018; Alencar *et al.* 2021). Saat ini, enzim fibrinolitik tersebut belum ada model penghantaran, hal ini disebabkan oleh enzim yang rentan terdenaturasi. Namun, enzim fibrinolitik juga mudah rusak oleh cairan tubuh sehingga perlu dirancang solusi untuk mengatasinya, salah satunya dengan cara membuat model penghantaran yang sesuai.

Enzim tempe bongkreng tersebut akan diformulasikan menjadi sistem liposom karena liposom memiliki berbagai keuntungan antara lain liposom bersifat biokompatibel, dapat melindungi obat yang dienkapsulasi dari lingkungan luar, peningkatan stabilitas melalui enkapsulasi, memberikan pelepasan yang berkelanjutan dan meningkatkan stabilitas protein (Pradhan *et al.* 2015). Selain itu, liposom juga dapat langsung ditargetkan ke trombus sehingga dapat menghindarkan

efek yang merugikan seperti pendarahan. Soya lesitin dipilih karena kemampuan mengenkapsulasi yang baik dan tween-80 dipilih sebagai surfaktan non-ionik sebagai *edge activator* untuk memodifikasi permukaan vesikel liposom. Untuk mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, beberapa pendekatan telah muncul, termasuk *photothermal therapy* untuk ablasi trombus. *Photothermal therapy* adalah metode pengobatan yang mengubah energi dari foto menjadi panas secara *real-time* secara *in vivo* untuk menghasilkan hipertermia (peningkatan suhu) di area tertentu (Vazquez-Prada *et al.* 2023).

Penelitian ini digunakan *software* Design-Expert® untuk menemukan formula optimum dengan menggunakan data dari hasil evaluasi liposom *photothermal sensitizer*. Dalam penelitian ini, penentuan formula optimum dilakukan untuk mengetahui pengaruh tween-80 dan soya lesitin pada berbagai konstentrasi terhadap karakteristik dari liposom yang akan dibuat. Hasil formula optimum dikarakterisasi dengan menggunakan beberapa parameter yakni ukuran partikel, zeta potensial liposom, uji stabilitas, dan uji trombolitik. Melalui penelitian ini, diharapkan bisa didapatkan formula optimum untuk liposom dengan komponen soya lesitin dan tween-80.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang diuraikan maka dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu:

1. Bagaimana hasil karakterisasi (organoleptis, kadar air, kadar abu, kadar lemak, kadar protein, cemaran mikroba, dan cemaran logam) pada tempe bongkreng?

2. Berapa konsentrasi ekstrak kasar tempe bongkrek dan enzim purifikasi tempe bongkrek yang dibutuhkan untuk mendapatkan 50% aktivitas trombolitik?
3. Bagaimana pengaruh variasi soya lesitin dan tween-80 terhadap karakterisasi liposom untuk mendapatkan formula optimum?
4. Bagaimana aktivitas enzim ekstrak kasar dan enzim purifikasi tempe bongkrek?
5. Apa jenis senyawa *photosensitizer* yang memberikan efisiensi *photothermal* yang baik serta dapat memberikan efek hemolisis terendah dari liposom *photothermal sensitizer*?
6. Bagaimana hasil karakterisasi (ukuran partikel, PDI, zeta potensial, morfologi, efisiensi enkapsulasi, dan aktivitas trombolitik) dari liposom optimum yang mengandung ekstrak kasar enzim tempe bongkrek dan enzim purifikasi tempe bongkrek, serta *photosensitizer* sebagai trombolitik?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Mengetahui hasil karakterisasi (organoleptis, kadar air, kadar abu, kadar lemak, kadar protein, cemaran mikroba, dan cemaran logam) pada tempe bongkrek?
2. Mengetahui konsentrasi ekstrak kasar tempe bongkrek dan enzim purifikasi tempe bongkrek yang dibutuhkan untuk mendapatkan 50% aktivitas trombolitik.

3. Mengetahui pengaruh variasi soya lesitin dan tween-80 terhadap karakterisasi liposom untuk mendapatkan formula optimum.
4. Mengetahui persen aktivitas enzim ekstrak kasar dan enzim purifikasi tempe bongkrek.
5. Mengetahui *photothermal efficiency* dan persentase hemolisis dari liposom *photothermal sensitizer*.
6. Mengetahui hasil karakterisasi (ukuran partikel, PDI, zeta potensial, morfologi, efisiensi enkapsulasi, dan aktivitas trombolitik) dari liposom optimum yang mengandung ekstrak kasar enzim tempe bongkrek dan enzim purifikasi tempe bongkrek, serta *photosensitizer* sebagai trombolitik.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat yaitu sebagai kajian ilmiah dalam membantu pengembangan sediaan berbahan enzim tempe bongkrek untuk terapi fibrinolitik sehingga tidak hanya sebatas sistem pembawa obat melainkan dapat juga diterapkan ke dalam bentuk sediaan yang sesuai untuk penyakit yang disebabkan oleh trombosis. Selain itu, penelitian ini dapat membantu pengembangan *photothermal therapy* yang jumlahnya masih sedikit di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aebisher, D., Serafin, I., Batog-Szczęch, K., Dynarowicz, K., Chodurek, E., Kawczyk-Krupka, A., *et al.* (2024). Photodynamic therapy in the treatment of cancer—the selection of synthetic photosensitizers. *Pharmaceuticals*, **17**(7): 1-25. <https://doi.org/10.3390/ph17070932>.
- Aebisher, D., Przygórzewska, A. & Bartusik-Aebisher, D. (2024). Natural photosensitizers in clinical trials. *Applied Sciences (Switzerland)*, **14**(18): 1–23. <https://doi.org/10.3390/app14188436>.
- Afifah, D.N., Sulchan, M., Syah, D., Yanti, Y., Suhartono, M.T. & Kim, J.H. (2014). Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme from bacillus pumilus 2.g isolated from gambus, an indonesian fermented food. *Preventive Nutrition and Food Science*, **19**(3): 213–219. <https://doi.org/10.3746/pnf.2014.19.3.213>.
- Agiba, A.M., Arreola-Ramírez, J.L., Carbajal, V. & Segura-Medina, P. (2024). From mechanisms to targeting strategies. *Molecules*, **29**(3): 1-41. <https://doi.org/10.3390/molecules29030636>
- Agustina, A.C. (2021). Analisis cemaran coliform dan identifikasi escherichia coli dari depo air minum isi ulang di kota semarang. *Life Science*, **10**(1): 23–32. <https://doi.org/10.15294/lifesci.v10i1.47167>.
- Alencar, V.N.S., Do Nascimento, M., Ferreira, J.V.D.S., Batista, J.M.D.S., D Cunha, M.N.C., Do Nascimento, J.M., *et al.* (2021). Purification and characterization of fibrinolytic protease from streptomyces parvulus by polyethylene glycol-phosphate aqueous two-phase system. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, **93**(4): 1–17. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120210335>.
- Amilia, A.N., Rosita, N. & Yusuf, H. (2024). Efek penambahan kolesterol dan tween 80 terhadap karakteristik dan stabilitas Fisik Liposom Hydrolyzed Collagen. *J. Sains Kes.*, **6**(1): 164–171. <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i1.2291>.
- Amrullah, S., Rosjidi, C.H., Dhesa, D.B., Wurjatmiko, A.T. & Hasrima, H. (2021). Faktor resiko penyakit infar miokard akut di rumah sakit umum dewa sartika kendari. *Jurnal ilmiah karya kesehatan*, **2**(2): 21–29.
- Andra, V.V.S.N.L., Pammi, S.V.N., Bhataraju, L.V.K. & Ruddarju, 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>.
- Apriani, E.F., Shiyani, S., Hardestyariki, D., Starlista, V. & Febriani, M. (2023). Factorial design for the optimization of clindamycin hcl-loaded ethosome with various concentrations of phospholipon 90g and ethanol. *Research Journal of*

- Pharmacy and Technology*, **16**(4):1561–1568. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2023.00255>.
- Aryanta, I.W.R. (2020). Manfaat tempe untuk kesehatan. *Widya Kesehatan*, **2**(1): 44–50. <https://doi.org/10.32795/widyakesehatan.v2i1.609>.
- Badan Standarisasi Nasional (BSN). (2012). *Tempe: Persembahan Indonesia untuk Dunia*. Jakarta. Indonesia.
- Barcelos, J.M., Hayasaki, T.G., De Santana, R.C., Lima, E.M., Mendanha, S.A. & Bakuzis, A.F. (2023). Photothermal properties of ir-780-based nanoparticles depend on nanocarrier design: A comparative study on synthetic liposomes and cell membrane and hybrid biomimetic vesicles. *Pharmaceutics*, **15**(2): 1-19. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020444>.
- Boscencu, R., Radulea, N., Machado I.F., Socoteanu, R.P., Lupuliasa, D., *et al.* (2023). Porphyrin macrocycles: general properties and theranostic potential. *Molecules*, **28**(3): 1-34. <https://doi.org/10.3390/molecules28031149>.
- Breig, S.J.M. & Luti, K.J.K. (2021). Response surface methodology: A review on its applications and challenges in microbial cultures. *Materials Today: Proceedings*, **42**(5): 2277–2284. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.316>.
- British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC). (2013). *Guidance of fermented foods*. Vancouver. Canada.
- Brown, P., Hatton, T.A. & Eastoe, J. (2015). Magnetic surfactants. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, **20**(3): 140–150. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2015.08.002>.
- Budai, L., Kaszás, N., Gróf, P., Lenti, K., Maghami, K., Antal, I., *et al.* (2013). Liposomes for topical use: A physico-chemical comparison of vesicles prepared from egg or soy lecithin. *Scientia Pharmaceutica*, **81**(4): 1151–1166. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1305-11>.
- Chugh, C. (2019). Acute ischemic stroke: Management approach. *Indian J Crit Care Med*, **23**(2): S140–S146. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>.
- Collin, M.S., Venkatraman, S.K., Vijayakumar, N., Kanimozhi, V., Arbaaz. M., Stecly. R.G.S., *et al.* (2022). Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: A review', *J. Hazard Mater*, **7**: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100094>.
- Cyboran-Mikołajczyk, S., Sarelo, P., Paslawski, R., Paslawska, U., Przybyło, M., Nowak, K., *et al.* (2021). Impact of liposomal drug formulations on the RBCS shape, transmembrane potential, and mechanical properties. *Int J Mol Sci*, **22**(4): 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms22041710>.

- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Davarani, H.F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., *et al.* (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, **10**(2): 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>.
- Dumoulin, F. (2012). Design and conception of photosensitisers. In Nyokong, T & Ahsen, V, (Eds), *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*. Ed I. 1-46. Springer Dordrecht. Berlin. Jerman.
- Ekasuci, A.W., Maharani, L. & Ilma, D.L. (2020). Systematic review the effectiveness of fibrinolytic therapy in stemi patients. *Acta Pharm Indo*, **8**(2): 101–116. [10.20884/1.api.2020.8.2.3439](https://doi.org/10.20884/1.api.2020.8.2.3439).
- Ellent, S.S.C., Dewi, L. & Tapilouw, M.C. (2022). Karakteristik mutu tempe kedelai (*Glycine Max* l.) yang dikemas dengan klobot. *AGRITEKNO: Jurnal Teknologi Pertanian*, **11**(1): 32–40. <https://doi.org/10.30598/jagritekno.2022.11.1.32>.
- Fatiqin, A., Novita, R. & Apriani, I. (2019). Pengujian *Salmonella* dengan menggunakan media SSA dan *E. Coli* menggunakan media emba pada bahan pangan. *Indobiosains*, **1**(1): 22–29. <https://doi.org/10.31851/indobiosains.v1i1.2206>.
- Fatoki, J.O. & Badmus, J.A. (2022). Arsenic as an environmental and human health antagonist: A review of its toxicity and disease initiation. *J Hazard Mater*, **5**: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100052>.
- Fin, M.T., Santos, K.S.D., Gualque, M.W.D.L., Dos Santos, R.C., Aoki, N.C.M., Auler, M.E., *et al.* (2025). Development, safety, and therapeutic evaluation of voriconazole-loaded zein–pectin–hyaluronic acid nanoparticles using alternative in vivo models for efficacy and toxicity. *Pharmaceutics*, **17**(2): 1–18. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020231>.
- Firmansyah, E. & Kamaluddin, K. (2020). Pengaruh Tingkat kecerdasan emosional siswa terhadap hasil belajar siswa pada mata pelajaran IPA. *JISIP (Jurnal Ilmu Sosial dan Pendidikan)*, **4**(3):144–147. <https://doi.org/10.58258/jisip.v4i3.1174>.
- 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. *Appl. Mater. Today*, **31**: 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2023.101750>.
- Genchi, G., Sinicropi, M.S., Lauria, G., Carocci, A. & Catano, A. (2020). The effects of toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **17**(11): 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>.
- Gomez, A.G., Syed, S., Marshall, K. & Hosseinidoust, Z. (2019). Liposomal

- nanovesicles for efficient encapsulation of staphylococcal antibiotics. *ACS Omega*, **4**(6): 10866–10876. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00825>.
- Gu, Y., Jin, L., Wang, L., Ma, X., Tian, M., Sohail, A., *et al.* (2024). Preparation of baicalin liposomes using microfluidic technology and evaluation of their antitumor activity by a zebrafish model. *ACS Omega*, **9**(40): 41289–41300. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c03356>.
- Guo, S., Shi, Y., Liang, Y., Liu, L., Sun, K. & Li, Y. (2021). Relationship and improvement strategies between drug nanocarrier characteristics and hemocompatibility: What can we learn from the literature. *Asian J. Pharm Sci.*, **16**(5): 551–576. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.12.002>.
- Gusnadi, D., Taufiq, R. & Baharta, E. (2021). Uji Organoleptik dan daya terima pada produk mousse berbasis tapai singkong sebagai komoditi umkm di kabupaten bandung. *Jurnal Inovasi Penelitian*, **1**(12): 2883–2888. [10.47492/jip.v1i12.606](https://doi.org/10.47492/jip.v1i12.606).
- Hendi, R., Djajakusumah, T.M. & Hapsari, P. (2018). Hubungan tirah baring lama dengan terjadinya deep vein trombosis pada pasien rawat bedah di RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung. *Medika Kartika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, **2**(1):1–14. <https://doi.org/10.35990/mk.v2n1.p1-14>.
- Herasari, D., Salsabilla, A.R., Parwati, I., Laila, A., Mulyono, M. & Suharso, S. (2022). Karakterisasi enzim protease dari bakteri *Klebsiella* sp. indigen tanah di bandar lampung. *Analit: Analytical and Environmental Chemistry*, **7**(1): 35–53. <https://doi.org/10.23960/aec.v7i1.2022.p35-53>.
- Hewavitharana, G.G., Perera, D.N., Navaratne, S.B. & Wickramasinghe, I. (2020). Extraction methods of fat from food samples and preparation of fatty acid methyl esters for gas chromatography: A review. *Arabian J. Chem*, **13**(8): 6865–6875. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.06.039>.
- Hidayat, I.R., Zuhrotun, A. & Sopyan, I. (2020). Design-Expert software sebagai alat optimasi formulasi sediaan farmasi. *Majalah Farmasetika*, **6**(1): 99–120. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>.
- Hmood, S.A. & Aziz, G.M. (2016). Purification and characterization of nattokinase produced by local isolate of *Bacillus* sp. B24. *Iraqi J. Biotechnol*, **15**(2): 93–108.
- Jia, H.R., Zhu, Y.X., Xu, K.F. & Wu, F.G. (2018). Turning toxicants into safe therapeutic drugs: Cytolytic peptide–photosensitizer assemblies for optimized in vivo delivery of melittin. *Adv Healthc Mater*, **7**(16): 1–11. <https://doi.org/10.1002/adhm.201800380>.
- Khadka, D.B., Pahadi, T., Aryal, S. & Karki, D.B. (2024). Partial purification and

- characterization of protease extracted from kinema. *Heliyon*, **10(5)**: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27173>.
- 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>.
- Kristiadi, O.H. & Lunggani, A.T. (2022). Tempe kacang kedelai sebagai pangan fermentasi unggulan khas indonesia: literature review. *Jurnal Andaliman-Jurnal Gizi Pangan, Klinik Dan Masyarakat*, **2(2)**: 48–56. <https://doi.org/10.24114/jgpkm.v2i2.40334>.
- Kumar, A., Rani, R., Kumar, R., Singh, A.P. & Singh, A. (2021). An updated review on liposomes. *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*, **9(4)**: 8-14. <https://doi.org/10.47957/ijpda.v12i1.568>.
- Kuriakose, D. & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *Int. J. of Mol. Sci.*, **21(20)**: 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>.
- Kurniawansyah, I.S., Rusdiana, T., Arya, I.F.D., Ramoko, H. & Wahab, H.A. (2024). Optimizing chemically stable chloramphenicol in-situ gel formulations using poloxamer 407 and HPMC through full-factorial design. *Scientific Reports*, **14(1)**: 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74945-w>.
- Kusuma, R.D.D. & Dewi, L. (2016). Deteksi cemaran Coliform dan *Salmonella* Sp. pada tempe kedelai dari Kecamatan Sidorejo Dan Tingkir, Kota Salatiga. *Seminar Nasional Pendidikan dan Saintek*, **28(1)**: 390–396.
- Kwiatkowski, M., Wurlitzer, M., Krutilin, A., Kiani, P., Nimer, R., Omid, M., *et al.* (2016). Homogenization of tissues via picosecond-infrared laser (PIRL) ablation: Giving a closer view on the in-vivo composition of protein species as compared to mechanical homogenization. *Journal of Proteomics*, **134**: 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.12.029>.
- Laksono, A.S., Marniza, M. & Rosalina, Y. (2019). Karakteristik mutu tempe kedelai lokal varietas anjasmoro dengan variasi lama perebusan dan penggunaan jenis pengemas. *Jurnal Agroindustri*, **9(1)**: 8–18. [10.31186/j.agroind.9.1.8-18](https://doi.org/10.31186/j.agroind.9.1.8-18).
- Le, N.T.T., Cao, V.D., Nguyen., T.N.Q., Le, T.T.H., Tran, T.T. & Thi, T.T. (2019). Soy lecithin-derived liposomal delivery systems: Surface modification and current applications. *Int J. Mol. Sci.*, **20(19)**: 1-27. <https://doi.org/10.3390/ijms20194706>.
- Lombardo, D., Kiselev, M.A., Magazú, S. & Calandra, P. (2015). Amphiphiles self-assembly: Basic concepts and future perspectives of supramolecular approaches. *Adv Cond Matter Phys*, 2015.

<https://doi.org/10.1155/2015/151683>.

- Lozober, H.S., Okun, Z., Parvari, G. & Shpigelman, A. (2023). The effect of storage and pasteurization (thermal and high-pressure) conditions on the stability of phycocyanobilin and phycobiliproteins. *Antioxidants*, **12**(3): 1-15. <https://doi.org/10.3390/antiox12030568>.
- Lumentut, N., Edi, H.J. & Rumondor, E.M. (2020). Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan krim ekstrak etanol kulit buah pisang goroho (*Musa acuminata* L.) konsentrasi 12.5% sebagai tabir surya. *Jurnal MIPA*, **9**(2): 42-46. <https://doi.org/10.35799/jmuo.9.2.2020.28248>.
- Made, A., Wresdiyati, T., Widowati, S., Bintari, S.H. & Ichsan, N. (2013). Karakteristik fisikokimia dan sifat fungsional tempe yang dihasilkan dari berbagai varietas kedelai. *Jurnal Pangan*, **22**(3): 241-252. <https://doi.org/10.33964/jp.v22i3.102>.
- Milinda, I.R., Noer, E.R., Ayusaningwarno, F. & Dieny, F.F. (2021). Analisis sifat fisik, organoleptik dan kandungan asam lemak pada tempe mete dan tempe kedelai. *Jurnal Aplikasi Teknologi*, **10**(4): 119-126. <https://doi.org/10.17728/jatp.10877>.
- Mokesch, S., Schwarz, D., Hejl, M., Klose, M.H.M., Roller, A., Jakupc, M.A., *et al.* (2019) Fine-tuning the activation mode of an 1,3-Indandione-based ruthenium(II)-Cymene half-sandwich complex by variation of its leaving group. *Molecules*, **24**(13): 1-15. <https://doi.org/10.3390/molecules24132373>.
- Muslim, N.S., Hariyadi, P. & Andarwulan, N. (2025) Optimasi proses maserasi vanili (*Vanilla tahitensis* JW Moore) kering pada produksi ekstrak vanili menggunakan RSM, *Jurnal Mutu Pangan*, **12**(1): 47-56. <https://doi.org/10.29244/jmpi.2025.12.1.47>.
- Nadia, L.S., Lejap, T.Y.T. & Rahmanto, L. (2023). Pengaruh pengolahan pangan terhadap kadar air bahan pangan. *Journal of Innovative Food Technology and Agricultural Product*, **01**(01): 5-8. <https://doi.org/10.31316/jitap.vi.5780>.
- Narasaiah, V.L., Padmabhushanam, P. & Kishore, V.S. (2014). Design, development and characterization of lovastatin transferosomal loaded gels for transdermal drug delivery. *World J. Pharm. Res.*, **3**(9): 1498-1501.
- 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>.
- 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>.
- Nestoros, E., Sharma, A., Kim, E., Kim, J.S. & Vendrell, M. (2024). Smart molecular designs and applications of activatable organic photosensitizers. *Nature Reviews Chemistry*, **9**: 46-60. <https://doi.org/10.1038/s41570-024-00662-7>.
- Nowakowski, A.B., Wobig, W.J. & Petering, D.H. (2014). Native SDS-PAGE: High resolution electrophoretic separation of proteins with retention of native properties including bound metal ions. *Metallomics*, **6**(5): 1068–1078. <https://doi.org/10.1039/c4mt00033a>.
- Overchuk, M., Weersink, R.A., Wilson, B.C. & Zheng, G. (2023). Photodynamic and photothermal therapies: Synergy opportunities for nanomedicine. *ACS Nano*, **17**(9): 7979–8003. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c00891>.
- Palasubramaniam, J., Wang, X. & Peter, K. (2019). Myocardial infarction - From atherosclerosis to thrombosis: Uncovering new diagnostic and therapeutic approaches. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**(8): E176–E185. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312578>.
- Patel, A., Pawar, R., Mishra, S., Sonawane, S. & Ghosh, P.K. (2004). Kinetic studies on thermal denaturation of C-phycocyanin. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, **41**(5): 254–257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900283/>.
- Pavani, P., Kumar, K., Rani, A., Venkatesu, P. & Lee, M.J. (2021). The influence of sodium phosphate buffer on the stability of various proteins: Insights into protein-buffer interactions. *Journal of Molecular Liquids*, **331**: 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115753>.
- Peciar, P., Jezsó, K., Kohútová, M., Guštafik, A., Krátky, L., Fekete, R., *et al.* (2022). Particle size distribution analysis of beech chips depending on the measurement method. *Chemical Engineering Transactions*, **92**: 43–48. <https://doi.org/10.3303/CET2292008>.
- Permatasari, N. (2020). Perbandingan stroke non hemoragik dengan gangguan motorik pasien memiliki faktor resiko diabetes melitus dan hipertensi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, **11**(1): 298–304. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.273>.
- Pradhan, B., Kumar, N., Saha, S. & Roy, A. (2015). Liposome: Method of preparation, advantages, evaluation and its application. *J. Appl. Pharm. Res.*, **3**(3): 1–8. <https://www.japtronline.com/index.php/joapr/article/view/54>.
- Purwoko, R.Y., Rosliana, I., Purwaningsih, E.H., Chaidir, C., Freisleben, H.J. & Pawitan, J.A. (2016). Liposome formulation of soybean phosphatidylcholine extract from argomulyo variety soy to replace the toxicity of injectable

- phosphatidylcholine solution containing sodium deoxycholate. *Int. J. PharmTech Res.*, **9(2)**: 166–175.
- Putri, D.A. (2024). Liposom sebagai sistem penghantaran obat dan modifikasinya. *Archives Pharmacia*, **6(1)**: 60–74. <https://doi.org/10.47007/ap.v6i1.7618>.
- Putri, N.S.W., Indrayati, A. & Leviana, F. (2023). Potensi ekstrak kasar enzim dari tempe kedelai hitam (*Glycine soja* (L.) Merr.) sebagai obat fibrinolitik alami dengan metode Clot Lysis In Vitro. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **5(2)**:115–125.: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i2.1712>.
- Rahmawati, R., Rianto, M.R., Rasiyanto, E. & Hasrianti, H. (2020). Gambaran perbedaan kadar timah (Sn) pada air buah dan buah dalam kemasan kaleng. *Lontara*, **1(2)**: 58–64. <https://doi.org/10.53861/lontarariset.v1i2.78>.
- Rajalingam, D., Loftis, C., Xu, J.J. & Kumar, T.K.S. (2009). Trichloroacetic acid-induced protein precipitation involves the reversible association of a stable partially structured intermediate. *Protein science : a publication of the Protein Society*, **18(5)**: 980–993. <https://doi.org/10.1002/pro.108>.
- Ramadhani, R.A., Riyadi, D.H.S., Triwibowo, B. & Kusumaningtyas, R.D. (2017). Review pemanfaatan design expert untuk optimasi komposisi campuran minyak nabati sebagai bahan baku sintesis biodiesel. *Jurnal Teknik Kimia dan Lingkungan*, **1(1)**: 11–16. <https://doi.org/10.33795/jtkl.v1i1.5>.
- Rana, H., Panchal, M., Thakkar, V. & Gandhi, T. (2024). Investigating in-vitro functionality and in-vivo taste assessment of eco-friendly Tadalafil Pastilles. *Heliyon*, **10(8)**: 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29543>.
- Refaat, A., Del Rosal, B., Bongcaron, V., Walsh, A.P.G., Pietersz, G., Peter, K., *et al.* (2023). Activated platelet-targeted IR780 immunoliposomes for photothermal thrombolysis. *Adv Funct Mater.*, **33(4)**: 1-15. <https://doi.org/10.1002/adfm.202209019>.
- Ren, T., Mi, Y., Wei, J., Han, X., Zhang, X., Zhu, Q., *et al.* (2024). Advances in nano-functional materials in targeted thrombolytic drug delivery. *Molecules*, **29(10)**: 1-28. <https://doi.org/10.3390/molecules29102325>.
- Restikasari, N.T., Gamayani, U., Amalia, L., Dian, S. & Cahyani, A. (2022). Characteristics and risk factors of patients with acute ischemic stroke in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia. *Althea Medical Journal*, **9(4)**: 218–222. <https://doi.org/10.15850/amj.v9n4.2362>.
- Sasmita, I.R.A., Sutrisno, A., Zubaidah, E. & Wardani, A.K. (2018). Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme from tempeh bongkreng as an alternative of thrombolytic agents. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, **131(1)**: 1-8. <https://doi.org/10.1088/1755->

[1315/131/1/012041](https://doi.org/10.1315/131/1/012041).

- Shaker, S., Gardouh, A. & Ghorab, 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>.
- Shashidhar, G.M. & Manohar, 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>.
- Sillen, M. & Declerck, P.J. (2021). A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (Patho)physiological role: To target or not to target?. *Int. J. Mol. Sci.*, **22(5)**: 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms22052721>.
- Sine, Y. & Soetarto, E.S. (2018). Perubahan kadar vitamin dan mineral pada fermentasi tempe gude (*Cajanus cajan* L.). *Jurnal Saintek Lahan Kering*, **1(1)**: 1–3. <https://doi.org/10.32938/slk.v1i1.414>.
- Song, J., Shi, F., Zhang, Z., Zhu, F., Xue, F., Tan, X., *et al.* (2011). Formulation and evaluation of celastrol-loaded liposomes. *Molecules*, **16(9)**: 7880–7892. <https://doi.org/10.3390/molecules16097880>.
- Stone, J., Hangge, P., Albadawi, H., Wallace, H. Shamoun, F., Knuttien, M.G., *et al.* (2017). Deep vein thrombosis: Pathogenesis, diagnosis, and medical management', *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **7(3)**: S276–S284. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.01>.
- Sugimoto, S., Fujii, T., Morimiya, T., Johdo, O. & Nakamura, T. (2007). The fibrinolytic activity of a novel protease derived from a tempeh producing fungus, *Fusarium* sp. BLB. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **71(9)**: 2184–2189. <https://doi.org/10.1271/bbb.70153>.
- Suharto, K.F., Soetjipto, H. & Martono, Y. (2020) Pengaruh lama fermentasi tempe terhadap kandungan total senyawa fenolik dan isoflavon genistein. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, **13**: 1–23. [10.20961/alchemy.v13i2.5094](https://doi.org/10.20961/alchemy.v13i2.5094)
- Ta, H.T., Truong, N.P., Whittaker, A.K., Davis, T.P. & Peter, K. (2018). The effects of particle size, shape, density and flow characteristics on particle margination to vascular walls in cardiovascular diseases. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **15(1)**:33–45. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1316262>.
- Tazkiah, N.P., Rosahdi, T.D. & Supriadin, A. (2017). Isolasi dan karakterisasi enzim amilase dari biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*). *al-Kimiya*, **4(1)**: 17–22. <https://doi.org/10.15575/ak.v4i1.5079>.
- Tomnikova, A., Orgonikova, A. & Krizek, T. (2022). Liposomes: Preparation and

- characterization with a special focus on the application of capillary electrophoresis. *Monatshefte fur Chemie*, **153(9)**: 687–695. <https://doi.org/10.1007/s00706-022-02966-0>.
- Toopkanloo, S.P., Tan, T.B., Abas, F., Azam, M., Nehdi, I.A. & Tan, C.P. (2020). Improving vesicular integrity and antioxidant activity of novel mixed soy lecithin-based liposomes containing squalene and their stability against UV light. *Molecules*, **25(24)**: 1–24. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245873>.
- Tuapattinaya, P.M.J., Simal, R. & Warella, J.C. (2021). Analisis kadar air dan kadar abu teh berbahan dasar daun lamun (*Enhalus acoroides*). *BIOPENDIX: Jurnal Biologi, Pendidikan Dan Terapan*, **8(1)**:16–21. <https://doi.org/10.30598/biopendixvol8issue1page16-21>.
- Vazquez-Prada, K.X., Moonshi, S.S., Wu, Y., Akther, F., Tse, B.W.C., Sokolowski, K., *et al.* (2023). A Spiky silver-iron oxide nanoparticle for highly efficient targeted photothermal therapy and multimodal imaging of thrombosis. *small*, **19(11)**: 1–16. [10.1002/sml.202205744](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. *Appl. Mater. Today*, **35**: 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2023.101967>.
- Vikas, Kumar, R. & Soni, S. (2023). Concentration-dependent photothermal conversion efficiency of gold nanoparticles under near-infrared laser and broadband irradiation. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, **14**: 205–217. <https://doi.org/10.3762/bjnano.14.20>.
- Vu, M.T., Le, N.T.T., Pham, T.L.B., Nguyen, N.H. & Nguyen, D.H. (2020). Development and characterization of soy lecithin liposome as potential drug carrier systems for codelivery of letrozole and paclitaxel. *Journal of Nanomaterials*, <https://doi.org/10.1155/2020/8896455>.
- Widyastuti, A.A., Thohari, I. & Hermiyanti, P. (2022). Identifikasi kandungan logam berat pada produk tempe di industri rumah tangga desa kaloran, kecamatan ngronggot, kabupaten nganjuk. *Gema Lingkungan Kesehatan*, **20(2)**: 77-81. <https://doi.org/10.36568/gelinkes.v20i2.13>.
- Yike, I. (2011). Fungal Proteases and Their Pathophysiological Effects. *Mycopathologia*, **171(5)**: 299–323. <https://doi.org/10.1007/s11046-010-9386-2>.
- Zhang, Y., Xiong, W., Lei, L., Pei, Y., He, L., Ai, T., *et al.* (2019). Influence of heat treatment on structure, interfacial rheology and emulsifying properties of peanut protein isolate. *Czech Journal of Food Sciences*, **37(3)**: 212–220.

<https://doi.org/10.17221/330/2017-CJFS>.

- Zhou, H., Pan, H., Raza, F., Zafar, H., Ge, Y., Wang, N., *et al.* (2024). Thermosensitive drug-loaded liposomes for photothermal and chemotherapeutic treatment of colon cancer. *Materials Advances*, **5(6)**: 2456–2469. <https://doi.org/10.1039/d3ma01060k>.
- Zhou, Y., Chen, H., Yu, B., Chen, G. & Liang, Z. (2022). Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme from marine *Bacillus velezensis* Z01 and assessment of its therapeutic efficacy In Vivo. *Microorganisms*, **10(5)**: 1–17. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050843>.
- Zubaydah, W.O.S., Andriani, R., Suryani, S. Indalifiani, A., Jannah, S.R.N. & Hidayati, D. (2023). Optimization of soya phosphatidylcholine and tween 80 as a preparation of diclofenac sodium transfersome vesicles using Design-Expert. *Jurnal Farmasi Galenika*, **9(1)**: 84–98. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2023.v9.i1.16085>.