



Literature Review on The Comparing Usability of Through Flow Filtration and Tangential Flow Filtration

Putu Dian Sapitri^{1*}, I Putu Adhi Pranatha¹, Ade Winanda Pangestu¹, Ni Putu Natasha Ernianti Erlina¹, Ni Komang Triayu Cita Kartini¹, I Gusti Ngurah Agung Dewantara Putra¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

*email: diansapitri67@gmail.com

DOI:

Article Info

Submitted : 15-06-2024

Revised : 21-07-2024

Accepted : 14-08-2024

Penerbit:

Pengurus Cabang
Ikatan Apoteker Indonesia
(IAI) Kab. Karanganyar

Abstract

Sterilization is a process of removing, killing, or destroying all living microorganism, both pathogenic and non-pathogenic, including spore or vegetative forms, from an object or materials. The choice of sterilization method depends on the properties of the material to be sterilized, such as resistance to heat and the shape of the media. The membrane filtration method can be done in two ways, namely Through Flow Filtration (Normal Flow Filtration) and Tangential Flow Filtration. Normal flow filtration (Normal Flow Filtration) or also known as flow-through filtration (Through Flow Filtration) is a process of separating solid particles from a liquid that utilizes constantly applied hydrostatic pressure. The aim of this literature study is to summarize several articles from international journals and national journals obtained from several sources database on the Internet, like Google Scholar, Science Direct, Researchgate, Pubmed, and Springerlink. Articles that meet the inclusion criteria are then analyzed and described. From the results of library searches that have been carried out on the Google Scholar site online The number of libraries obtained was (n=131). The literature selection was carried out by screening the title and abstract so that the remaining number was (n=78). The library used in its entirety on review this article totals (n=34).

Keywords: Sterilization; Tangential Flow Filtration; Through Flow Filtration; Review

Abstrak

Sterilisasi merupakan suatu proses menghilangkan, mematikan, atau menghancurkan semua mikroorganisme hidup, baik patogen maupun non-patogen, termasuk bentuk spora atau vegetatif, dari suatu objek atau bahan. Pemilihan metode sterilisasi tergantung pada sifat bahan yang akan disterilisasi, seperti ketahanan terhadap panas dan bentuk media. Metode filtrasi membran dapat dilakukan dengan dua cara yaitu Through Flow Filtration (Normal Flow Filtration) dan Tangential Flow Filtration. Filtrasi aliran normal (Normal Flow Filtration) atau dikenal juga sebagai filtrasi melalui aliran (Through Flow Filtration) adalah proses pemisahan partikel padat dari cairan yang memanfaatkan tekanan hidrostatik yang diterapkan secara konstan. Tujuan dari studi literatur ini meringkas beberapa artikel dari jurnal internasional dan jurnal nasional yang didapatkan dari beberapa database di internet, seperti Google Scholar, Science Direct, Researchgate, Pubmed, dan Springerlink. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dianalisis dan dideskripsikan. Dari hasil pencarian pustaka yang telah dilakukan dari situs google scholar secara online didapatkan pustaka berjumlah (n=131). Pemilihan pustaka dilakukan dengan cara skrining pada judul dan abstrak sehingga tersisa berjumlah (n=78). Pustaka yang digunakan secara keseluruhan pada review artikel ini berjumlah (n=34).

Kata Kunci: Sterilisasi, Tangential Flow Filtration, Through Flow Filtration, Review

1. Pendahuluan

Dalam dunia medis, kebersihan dan sterilisasi merupakan aspek kritis yang berperan dalam pencegahan infeksi dan menjaga kesehatan pasien. Kontaminasi mikrobiologis dalam sediaan farmasi dan alat kesehatan dapat berakibat fatal, yang bisa menyebabkan infeksi serius atau komplikasi lain yang dapat memperburuk kondisi pasien. Oleh karena itu, proses sterilisasi yang efektif sangat diperlukan untuk memastikan bahwa produk medis aman digunakan. Sterilisasi merupakan suatu proses menghilangkan, mematikan, atau menghancurkan semua mikroorganisme hidup, baik patogen maupun non-patogen, termasuk bentuk spora atau vegetatif, dari suatu objek atau bahan. Hal tersebut dilakukan untuk memastikan bahwa mikroorganisme dalam atau di permukaan suatu alat atau sediaan telah dihilangkan, sehingga alat atau bahan tersebut bebas dari risiko infeksi (Tungadi, 2017).

Sediaan farmasi steril adalah sediaan yang harus bebas dari mikroorganisme dan memenuhi persyaratan fisika serta kimia yang telah ditetapkan. Beberapa sediaan farmasi dan alat kesehatan dibuat steril karena digunakan untuk organ tubuh yang memiliki risiko infeksi tinggi. Contoh dari sediaan steril seperti larutan injeksi, infus, tetes mata, tetes telinga, kasa, dan benang bedah. Jika sediaan tidak dibuat steril, maka sediaan tersebut bisa menyebabkan masalah serius pada pasien. Misalnya, sediaan tetes mata yang tidak steril dapat menyebabkan peradangan mata akibat masuknya bakteri atau jamur. Oleh karena itu, sterilisasi sediaan sangat penting untuk menghindari infeksi (Laila dkk., 2019). Pemilihan metode sterilisasi tergantung pada sifat bahan yang akan disterilasi, seperti ketahanan terhadap panas dan bentuk media apakah berbentuk padat atau cair. Metode sterilisasi mencakup fisika, kimia, dan mekanik. Sterilisasi fisika digunakan untuk bahan yang tahan panas, sementara sterilisasi kimia menggunakan bahan kimia bakterostatik (menghambat bakteri) dan bakterisida (membunuh bakteri). Bahan yang tidak tahan panas, dapat menggunakan sterilisasi mekanik atau filtrasi. Proses filtrasi membran adalah teknik pemisahan yang menggunakan membran semi-permeabel memisahkan padatan dan komponen terlarut dalam air atau air limbah berdasarkan gradien tekanan (Karri *et al.*, 2018; Tungadi, 2017).

Metode filtrasi membran dapat dilakukan dengan dua cara yaitu *Through Flow Filtration* (*Normal Flow Filtration*) dan *Tangential Flow Filtration*. Filtrasi aliran normal (*Normal Flow Filtration*) atau dikenal juga sebagai filtrasi melalui aliran (*Through Flow Filtration*) adalah proses pemisahan partikel padat dari cairan yang memanfaatkan tekanan hidrostatik yang diterapkan secara konstan. Dalam proses ini, cairan yang mengandung partikel padat dilewatkan melalui media penyaring seperti membran, kertas saring, atau bahan penyaring lainnya (Liderfelt and Royce, 2018).

Tangential Flow Filtration (TFF) merupakan teknik filtrasi yang penting dalam berbagai aplikasi bioproses dan industri. TFF mengalirkan cairan secara tangensial melewati sepanjang permukaan medium penyaring. Hal tersebut, memungkinkan pemisahan partikel padat dari cairan tanpa menyebabkan penyumbatan pada permukaan penyaring. Teknik ini memiliki banyak digunakan dalam pemurnian protein, pemisahan biomolekul, dan pemrosesan bioproduk lainnya. Prinsip dari *Tangential Flow Filtration* yaitu melibatkan aliran cairan yang mengandung partikel padat secara tangensial melewati permukaan medium penyaring. Hal tersebut menciptakan gaya geser yang memisahkan partikel dari cairan (Barayani, 2016).

2. Metode

Metode yang digunakan dalam pembuatan artikel review ini yaitu studi pustaka yang diperoleh secara online dari berbagai situs seperti Google Scholar, Science Direct, Researchgate, Pubmed dan Springerlink. Metode yang digunakan dalam pembuatan artikel review ini yaitu studi pustaka. Pustaka yang digunakan merupakan jurnal nasional ataupun internasional yang membahas mengenai perbandingan *Through Flow Filtration* dan *Tangential Flow Filtration* dalam Sterilisasi Metode Filtrasi yang diterbitkan secara online dari berbagai situs seperti Google Scholar, Science Direct, Researchgate, Pubmed dan Springerlink dengan menggunakan kata kunci *Through Flow Filtration*, *Tangential Flow Filtration*, Metode Filtrasi.

3. Hasil dan pembahasan

Dari hasil pencarian pustaka yang telah dilakukan dari situs google scholar secara online didapatkan pustaka berjumlah (n=131). Pemilihan pustaka dilakukan dengan cara skrining pada judul dan abstrak sehingga tersisa berjumlah (n=78). Pustaka yang digunakan secara keseluruhan pada review artikel ini berjumlah (n=34). Berdasarkan hasil jurnal yang didapatkan, ditemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal mekanisme dan pengaplikasian antara *Through Flow Filtration* dengan *Tangential Flow Filtration* (TFF).

Tangential Flow Filtration (TFF) merupakan filtrasi yang aliran umpan melewati sejajar dengan permukaan membran ketika satu bagian melewati membran, sedangkan sisanya disirkulasikan kembali ke reservoir. Pengoperasian dalam mode TFF ini dapat mencegah pembentukan lapisan pembatas dengan mensirkulasikan kembali campuran. Prosesnya bertindak seperti pengayak yang bergetar untuk menghilangkan kerikil yang menghalangi lubang di saringan, sehingga butiran pasir di bagian atas campuran jatuh ke arah dan melalui lubang di saringan. Larutan sampel mengalir melalui saluran umpan dan bersinggungan dengan sepanjang permukaan membran serta melalui membran. TFF mencegah penumpukan molekul di permukaan yang dapat menyebabkan pengotoran. Proses TFF dapat mencegah penurunan cepat laju fluks yang terlihat pada filtrasi aliran langsung, sehingga memungkinkan volume yang lebih besar untuk diproses per satuan luas permukaan membran (Schwartz and Seeley, 2003). Pada TFF, fluida mengalir sejajar dengan bidang membran. Laju aliran yang relatif tinggi akan menghalangi konsentrasi polarisasi dan pengotoran membran. Laju alir yang tinggi juga memberikan efek konsentrasi yang kecil pada aliran setelah satu lintasan. Hal ini menyebabkan diperlukannya resirkulasi. Laju alir yang tinggi juga dapat meningkatkan tegangan geser pada molekul dan dapat mengakibatkan denaturasi biomolekul sensitif yang dapat menyebabkan masalah pada filtrasi. Tekanan transmempbran pada TFF akan mendorong fluida melewati membran dengan laju aliran yang menyapu molekul menjauh dari permukaan membran sehingga difusi balik meningkat. Hal ini dapat meminimalkan penurunan fluks akibat pengotoran membran (Madsen *et al.*, 2022).

TFF menggunakan pompa peristaltik dimana CCM bergerak dari reservoir sampel menuju membran filtrasi, tempat molekul lebih kecil dari batas berat molekul yang disaring melalui aliran filtrat, dan molekul yang lebih besar dari batas berat molekul ditahan dan disirkulasikan kembali ke reservoir sampel melalui aliran retentat. Pengukuran tekanan digunakan untuk mempertahankan laju aliran yang sesuai, dan katup digunakan untuk mengarahkan aliran untuk mengarahkan aliran untuk langkah filtrasi dan resirkulasi (Visan *et al.*, 2022).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Visan *et al.* (2022), membandingkan TFF dengan ultrasentrifugasi untuk isolasi vesikel ekstraselular yang kecil. Hasil yang didapatkan adalah protein sEV yang difiltrasi sangat sedikit yang terdeteksi dalam membran non vesikel. Hal ini menunjukkan bahwa TFF memiliki spesifisitas yang tinggi untuk mengisolasi partikel sEV. Waktu yang diperlukan untuk menjalankan TFF sebagian besar bergantung pada aliran sampel dan buffer. Semakin besar volume sampel, maka akan semakin lambat aliran kecepatannya. Filtrasi aliran TFF mengisolasi minimal 10 kali lipat lebih banyak dari filtrasi yang lain (Visan *et al.*, 2022).

Through Flow Filtration atau Normal Flow Filtration (NFF) merupakan unit filtrasi yang paling umum dalam manufaktur biofarmasi. Dalam NFF, kecepatan alirannya tegak lurus terhadap bidang membran. NFF mencegah *shear stres* yang tinggi, tetapi dengan cepat dapat menghasilkan polarisasi konsentrasi yang kuat, penyumbatan membran, dan fluks rendah melalui membran (Madsen *et al.*, 2022). NFF sering digunakan untuk menghilangkan partikulat dan kontaminan, mengurangi mikroorganisme dalam bahan tertentu (bioburden), melakukan sterilisasi terhadap zat cair yang sensitif terhadap panas, dan sebagai salah satu metode ortogonal yang digunakan untuk menghilangkan risiko kontaminasi virus secara adventif (Royce *et al.*, 2018). Alur kerja dasar dari NFF terdiri dari instalasi, penyiapan, penggunaan, dan pembuangan. NFF hampir secara eksklusif merupakan perangkat sekali pakai (kecuali filter gas).

Dalam pengaplikasian NFF, terdapat beberapa format filter yang sering digunakan, yaitu *pleated membrane cartridges*, *wound non-woven cartridges*, dan *lenticular stacks*. Dalam *pleated membrane cartridges*, elemen filter berlipat mengelilingi inti yang dapat dilewati, dan

dilapisi dengan selubung yang dapat di lewati. Membran tipis seringkali memiliki bahan pendukung di atas dan di bawah membran. Bahan ini merupakan non-woven substrate berstruktur terbuka yang mendukung pembentukan membran yang lebih tipis. Bahan pendukung ini juga melindungi membran dari aus mekanis terhadap komponen plastik keras dalam selubung dan inti. Bahan pendukung biasanya terbuat dari polimer hidrofilik inert, seperti polipropilen atau serat kaca. Desain pleated membrane cartridges dapat meningkatkan luas permukaan filtrasi per unit volume (Royce *et al.*, 2018). Berbeda dengan *pleated membrane cartridges*, *wound non-woven cartridges* merupakan format filter yang terdiri dari inti silinder kaku, berpori, dan bahan filter ditempel di sepanjang tepi panjangnya. Inti kemudian dililit hingga mencapai ketebalan yang cukup untuk aplikasi yang diinginkan. Selubung silinder yang kaku dan berpori, kemudian ditempatkan di atas paket inti yang dililit dan ujung penutup diterapkan untuk menyelesaikan konstruksi (Royce *et al.*, 2018).

Selain dua format filter tersebut, terdapat pula *lenticular filter*. *Lenticular filter* merupakan format filter yang terdiri dari dua annulus identik dari media filter selulosa tebal. Annulus dipisahkan oleh layar dan rakitannya disegel di tepi luar dengan rim plastik yang tidak dapat dilewati. Lingkar dalam perakitan disegel dengan rim plastik yang tidak dapat dilewati di bagian atas dan bawah, tetapi memungkinkan mengalir sepanjang layar dan masuk ke inti perangkat. Perakitan annular ini kemudian ditumpuk dan disambung secara termal. Oleh karena itu, format ini disebut dengan istilah "*filter stack*" biasanya, 8-16 annulus disatukan secara termal untuk membentuk satu perangkat filter (Royce *et al.*, 2018).

Dalam hal pengoperasian, NFF umumnya dioperasikan dalam dua cara, yakni di bawah tekanan konstan (*under constant pressure*) atau di bawah aliran konstan (*under constant flow*). Pada pengaplikasian tekanan konstan (*under constant pressure*), wadah umpan dilapisi dengan udara atau nitrogen yang kemudian cairan dilewatkan pada filter. Penyumbatan filter termanifestasi sebagai penurunan laju aliran filtrat dan oleh karena itu penting untuk mengukur laju aliran maupun volume filtrat untuk memastikan bahwa filter beroperasi dengan benar. Operasi tekanan konstan umumnya digunakan dalam persiapan media kultur sel atau persiapan buffer di mana wadah campuran menyediakan sumber tekanan yang nyaman. Sedangkan, pada operasi aliran konstan (*under constant flow*), pompa digunakan untuk mendorong cairan melewati filter dalam perjalanannya menuju wadah atau operasi unit lainnya. Penyumbatan filter termanifestasi sebagai peningkatan tekanan diferensial di atas filter dan oleh karena itu penting untuk memantau tekanan ini untuk memastikan bahwa filter beroperasi dengan benar. Operasi aliran konstan umumnya terjadi ketika terhubung dengan langkah-langkah kromatografi karena operasi-operasi ini biasanya sudah dilakukan dengan aliran konstan, dan NFF dapat diintegrasikan secara in-line untuk mengurangi kompleksitas keseluruhan proses (Royce *et al.*, 2018).

Menurut Minh dan Kamen (2021), pengaplikasian NFF sudah banyak dilakukan. Berbagai jenis filter pun dapat digunakan dalam NFF, seperti *dead-end filters* and *depth filters*. *Dead-end filters* memiliki ukuran pori yang ditentukan, dan partikel yang terbuang hanya akan ditahan di permukaan. Sedangkan *depth filters* terbuat dari bahan berpori yang dapat menahan partikel dengan ukuran yang berbeda di sepanjang ketebalan membran, membuat penyumbatan membran menjadi kurang bermasalah (Schmidt *et al.*, 2017). *Depth filters* juga dapat bermuatan positif untuk menangkap DNA sel inang dan HCP dengan efektif. Kedua jenis filter ini memiliki keuntungan karena mudah ditingkatkan ukurannya dan lebih hemat biaya. Proses pengaplikasian yang dapat diubah ukurannya menggunakan filter ganda 0,45–0,2 μm telah diusulkan untuk menjernihkan vektor retrovirus yang diproduksi dalam sel-sel turunan HEK293 (Segura *et al.*, 2005). NFF juga telah digunakan secara efektif selama beberapa dekade dalam proses klasifikasi virus influenza yang diproduksi dalam telur ayam yang telah dibuahi (Minh and Kamen, 2021).

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan beberapa jurnal yang telah dijelaskan, terdapat perbedaan yang signifikan antara *Through Flow Filtration* dan *Tangential Flow Filtration* (TFF) dalam mekanisme dan pengaplikasiannya. NFF merupakan metode filtrasi yang telah banyak

digunakan dan terbukti efektif dalam berbagai aplikasi bioproses. Keuntungan utamanya termasuk kemampuan untuk menghilangkan kontaminan, mikroorganisme, dan partikulat, serta ketersediaan format filter yang beragam. NFF menggunakan beberapa format filter yang umum digunakan, seperti *pleated membrane cartridges*, *wound non-woven cartridges*, dan *lenticular stacks*. Setiap format filter memiliki karakteristik dan kelebihan masing-masing, seperti meningkatkan luas permukaan filtrasi per unit volume atau kemudahan penggunaan. *Tangential Flow Filtration* (TFF) memiliki spesifisitas yang tinggi dalam mengisolasi partikel sEV, dengan hanya sedikit protein sEV yang terdeteksi dalam membran non-vesikel. Waktu yang diperlukan untuk menjalankan TFF terutama bergantung pada aliran sampel dan buffer, di mana semakin besar volume sampel, semakin lambat kecepatan aliran. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa TFF mampu mengisolasi minimal 10 kali lipat lebih banyak sEV dibandingkan dengan metode filtrasi lainnya. Dengan demikian TFF memiliki keunggulan dalam mengisolasi sEV dengan spesifisitas yang tinggi dan efisiensi yang baik. Hal ini menunjukkan bahwa TFF adalah metode yang dapat diandalkan untuk aplikasi dalam penelitian isolasi sEV. Dengan pemahaman yang baik tentang prinsip dan pengoperasian TFF, peneliti dapat memanfaatkannya secara optimal untuk tujuan isolasi dan analisis partikel sEV dalam berbagai konteks biologi dan medis.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh pihak Program Studi Farmasi, Universitas Udayana atas dukungan moral dan fasilitas yang diperlukan selama penelitian.

Daftar Pustaka

- Anitasari, S. D., D. N. R. Sari, I. A. Astarini, & M. R. Defiani. (2018). *Dasar Teknik Kultur Jaringan Tanaman*. Deepublish Publisher. Yogyakarta
- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keempat. UI Press. Jakarta.
- Baranyai, J.K. (2016). *Tangential Flow Filtration Handbook: Applications for Biomolecular Separation and Purification*. CRC Press.
- Depkes RI. (2009). *Pedoman Instalasi Pusat Sterilisasi (Central Sterile Supply Department / CSSD) di Rumah Sakit*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Hardono, T. & K. Supriyadi. (2020). Modifikasi Autoclave Berbasis Atmega328 (Suhu). *Medika Teknika: Jurnal Teknik Elektromedik Indonesia*. 1(2), 59-65.
- Istini, I. (2020). Pemanfaatan Plastik Polipropilen Standing Pouch Sebagai Salah Satu Kemasan Sterilisasi Peralatan Laboratorium. *Indonesian Journal of Laboratory*. 2(3), 41-46.
- Karri, R. R., Sahu, J. N., & Chimmiri, V. (2018). Critical Review of Abatement of Ammonia From Wastewater. *Journal of Molecular Liquids*. Critical Review of Abatement of Ammonia From Wastewater.
- Laila, An. N. N., Yulinar, F. L., Nurussalam, A. M. R., Nandiwardana A., Erlitasari, A. S., Damayanti, R. E. M., Soniyah., Romani., Adi, A. P., Elfadiana, R. I. Perdana, R. A., Imani, F. F., & Setiawan, C. D. (2019). Tingkat Pengetahuan Masyarakat di Daerah Joyoboyo Tentang Penyakit Mata dan Sediaan Obat Mata. *Jurnal Farmasi Komunitas*. 6(1), 9-13.
- Liderfelt, J., & Royce, J. (2018). Filtration Principles. *Biopharmaceutical Processing*. 14, 279-293.
- Madsen, E., Kaiser, J., Kruhne, U., & Pinelo, M. 2022. Single Pass Tangential Flow Filtration: Critical Operational Variables, Fouling, and Main Current Application. *Separation and Purification Technology*. 291(2022), 1-7.
- Mihn, A. D. & Kamen, A. A. (2021). Critical Assessment of Purification and Analytical Technologies for Enveloped Viral Vector and Vaccine Processing and Their Current Limitations in Resolving Co-Expressed Extracellular Vesicles. *Vaccines*. 9(823), 1-16.
- Oxtoby. (2016). *Solid/Liquid Separation: Equipment Selection and Process Design*. Elsevier.
- Porter, M. C. (1990). *Handbook of Industrial Membrane Technology*. Noyes Publication, New Jersey USA. 1(3), 61-62.
- Royce, J., Liderfelt, J., & Robinson, C. (2018). Filtration Methods for Use in Recovery Processes. *Biopharmaceutical Processing*. 15, 295-315.

- Saputera, N., N. Nurkamalia, Z. Zuraidah, & Q. Qamariah. (2018). Rancang Bangun Alat Sterilisasi Kesehatan Berbasis Smart Relay Zelio SR2B121JD. *In Seminar Nasional Riset Terapan*. 3(1), 20-34.
- Schmidt, S. R., Wieschaka, S., & Wagner, R. (2017). Single-Use Depth Filters: Application in Clarifying Industrial Cell Cultures—BioProcess International. *BioProcess Int*. 16, 6-11.
- Schwartz, L. & Seeley, K. (2003). Introduction to Tangential Flow Filtration for Laboratory and Process Development Applications. *Life Sciences*. 3(2), 1-12.
- Segura, M. M., Kamen, A., Trudel, P., & Garnier, A. (2005). A Novel Purification Strategy for Retrovirus Gene Therapy Vectors Using Heparin Affinity Chromatography. *Biotechnol. Bioeng*. 90, 391-404.
- Setyowati, H., H. Z. Hanifah, R. P. Nugraheni, & W. Setyani. (2013). Krim Kulit Buah Durian (*Durio zibethinus* L.) sebagai Obat Herbal Pengobatan Infeksi Jamur *Candida albicans*. *Media Farmasi Indonesia*. 8(2), 560-570.
- Tungadi, R. (2017). *Teknologi Sediaan Steril*. Sagung Seto. Jakarta
- Visan, K. S., Lobb, R. J., Ham, S., Lima, L. G., Palma, C., Edna, C. P. Z., Wu, L. Y., Gowda, H., Datta, K. K., Hartel, G., Salomon, C., & Moller, A. (2022). Comparative Analysis of Tangential Flow Filtration and Ultracentrifugation, Both Combined with Subsequent Size Exclusion Chromatography, for The Isolation of Small Extracellular Vesicles. *Journal Extracell Vesicles*. 11(2266), 1-22
- Yudianti, I., S. Suprpti, & H. Hupitoyo. (2015). Perbandingan Efektivitas Sterilisasi Panas Kering dan Desinfeksi Tingkat Tinggi Teknik Rebus terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*. *Jurnal Pendidikan dan Pelayanan Kebidanan Indonesia*. 2(1), 53-59.