



REVIEW: *NATTOKINASE* PADA PRODUK TURUNAN FERMENTASI KACANG KEDELAI SEBAGAI MAKANAN TRADISIONAL JEPANG DALAM MENCEGAH PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Muhamad Ikhsan Prawira Negara¹ Mika Tameliya²

Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Al-Ihya Kuningan

E-mail : Muhamad_IkhsanPN@unisa.ac.id mikatameliya43@gmail.com

ABSTRAK

Nattokinase merupakan enzim yang diproduksi selama proses fermentasi natto yang berpotensi mencegah penyakit kardiovaskular. Natto sebagai salah satu makanan tradisional Jepang, hingga saat ini dibudidayakan sebagai makanan tinggi protein, serat, serta probiotik yang didukung mikroorganisme *Bacillus Subtilis*. Diwariskan dari generasi ke generasi hingga kini populer dan berkembang penelitian natto, bahkan potensinya untuk produk olahan lain dari kacang kedelai. Bakteri yang membantu proses fermentasi kacang kedelai adalah *Bacillus Subtilis*. *Nattokinase* adalah enzim proteolitik yaitu enzim yang memecah ikatan senyawa protein sehingga mengubah struktur dan fungsinya serta *nattokinase* memiliki sifat fibrinolitik yaitu enzim yang memecah fibrin dalam pembentukan gumpalan darah. Proteolitik pada enzim natto adalah bentuk umum sebagai pemecah protein sedangkan fibrinolitik adalah sifat spesifik pada enzim *nattokinase*, yaitu kemampuannya memecah dan melarutkan gumpalan darah sehingga dapat menekan risiko pengidap penyakit jantung. Metode yang digunakan melalui pendekatan kualitatif deskriptif secara *literature review*. Bersumber dari pustaka sekunder untuk menjaga relevansi dan kualitas yang diterapkan. Dengan empat tahap metode yaitu tahap pertama mengenai identifikasi, tahap kedua penyaringan awal yaitu metode penyaringan informasi literatur yang sudah dikumpulkan terhadap relevansi dengan topik yang sedang dibahas, ketiga yaitu penentuan kelayakan mengenai uji kelayakan terhadap topik literatur untuk diteliti, lalu proses terakhir dari metode tersebut yaitu inklusi literatur yang sebelumnya telah lolos dipilih akan dimasukkan sebagai data penelitian dan menjadi acuan sebagai analisis dan interpretasi dari seluruh artikel yang didapat sebanyak 10 artikel. Tujuan dari artikel ilmiah ini untuk mengetahui enzim *nattokinase* pada produk makanan natto yang berperan sebagai pencegah penyakit kardiovaskular. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa *nattokinase* yang terkandung dari hasil proses fermentasi kacang kedelai dengan *Bacillus subtilis* memberikan khasiat signifikan untuk kesehatan kardiovaskular.

Kata kunci : *nattokinase, kacang kedelai, natto, penyakit kardiovaskular, fibrinolitik, Bacillus subtilis*

ABSTRACT

Nattokinase is an enzyme produced during the fermentation process of natto, which has the potential to prevent cardiovascular disease. Natto, a traditional Japanese food, is currently cultivated as a high-protein, high-fiber, and probiotic food supported by the microorganism *Bacillus Subtilis*. Passed down from generation to generation, natto research has now become popular and developed, with potential applications for other soybean products. The bacteria that help ferment soybeans are *Bacillus Subtilis*. *Nattokinase* is a proteolytic enzyme, meaning it breaks down protein compound bonds, altering their structure and function. Additionally, *nattokinase* has fibrinolytic properties, breaking down fibrin in blood clot formation. The proteolytic property of *nattokinase* is a general form of protein breakdown, while its fibrinolytic property is specific, enabling it to break down and dissolve blood clots, thereby reducing the

risk of heart disease. This study uses a qualitative descriptive approach through a literature review. Secondary sources are used to maintain relevance and quality. The method consists of four stages: identification, initial screening, eligibility determination, and literature inclusion. The goal of this scientific article is to investigate the role of nattokinase in natto as a cardiovascular disease preventative. Results from several studies show that nattokinase, produced through soybean fermentation with Bacillus subtilis, provides significant benefits for cardiovascular health.

Keyword: *nattokinase, soybean, natto, cardiovascular disease, fibrinolytic, bacillus subtilis*

PENDAHULUAN

Nattokinase ialah enzim yang diperoleh selama proses fermentasi kacang kedelai oleh bakteri *Bacillus Subtilis* hingga menghasilkan Natto. Kacang kedelai sebagai bahan pokok dalam fermentasi natto, memiliki nilai gizi tinggi berikut delapan jenis asam amino esensial yang diperlukan tubuh. Selama fermentasi natto, enzim-enzim yang dihasilkan oleh bakteri mengubah struktur protein dan polisakarida menjadi bentuk sederhana sehingga mudah dicerna dan diserap tubuh dalam pemanfaatan kesehatan (Liu, Su, & Song, 2018).

Natto, salah satu olahan produk makanan jepang mendunia karena memiliki rasa, bau dan bentuk yang unik tetapi kaya akan manfaat kesehatan dan nilai gizi yang tinggi (Sadiku M., N., 2023). Kacang kedelai sebagai bahan utama natto merupakan bahan olahan segar dan musiman dalam penyajiannya. Banyak penelitian telah dilaksanakan terutama di bidang ilmu gizi, kesehatan, dan pertanian dalam berbagai aspek mendukung ketahanan pangan kacang kedelai (Shurtleff, W., 2014).

Natto memiliki kandungan nutrisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kedelai biasa, terutama serat, kalsium, zat besi, dan potasium. Sedangkan, Nattokinase merupakan salah satu enzim natto yang bersifat fibrinolitik, yaitu enzim yang dapat digunakan untuk memecah fibrin dalam darah (Liu et al., 2017). Nattokinase juga disebut sebagai enzim proteolitik, yaitu memecah protein termasuk fibrin. Aktivitas proteolitiknya memfasilitasi aktivitas fibrinolitiknya, yaitu kemampuan untuk melisis fibrin dan mengurangi pembentukan trombus sehingga tidak terjadinya pembekuan darah. Mekanisme nattokinase berkontribusi terhadap kesehatan jantung

melalui cara menstimulasi sirkulasi darah, mengoptimalkan aliran darah, dan menjaga viskositas darah normal. Selain itu, enzim ini berperan penting dalam mekanisme pembekuan darah dan membantu meningkatkan produksi plasmin, yang beraksi mengurangi penggumpalan darah juga menstabilkan ketahanan darah secara menyeluruh (Weng et al., 2017).

Selain teksturnya berlendir, proses fermentasi natto menghasilkan aroma menyengat yang khas, akibat kandungan komponen volatil yang tinggi. Salah satu komponen volatile (*senyawa sulfur*) yang menyebabkan bau khas pada Natto. (Liu, Su, & Song). Di antara komponen volatil yang ditemukan pada natto, beberapa di antaranya termasuk yang paling umum yaitu senyawa sulfur, aldehida, keton dan alkohol, juga berbagai komponen volatile lainnya dalam jumlah yang lebih kecil (Kanno & Takamatsu, 1987).

METODE

Metode yang digunakan dalam artikel ini menerapkan studi *literature review*. Proses pengumpulan data secara sekunder dengan literatur dari penelitian sebelumnya yang diakses melalui data base Google Scholar, rentang waktu jurnal ilmiah yang diambil 5 tahun ke belakang (2024-2019). Pengolahan analisis data berkilat pada metode PRISMA (Laksmi Nur Fajriani et al., 2024), memprosesi pilihan publikasi mengacu pada kriteria inklusi yaitu fokus pada peran enzim nattokinase dari hasil proses fermentasi salah satu makanan tradisional di Jepang terhadap pencegahan penyakit kardiovaskular. Regulasi penetapan artikel dilandasi oleh kriteria inklusi terdapat pada diagram berikut.

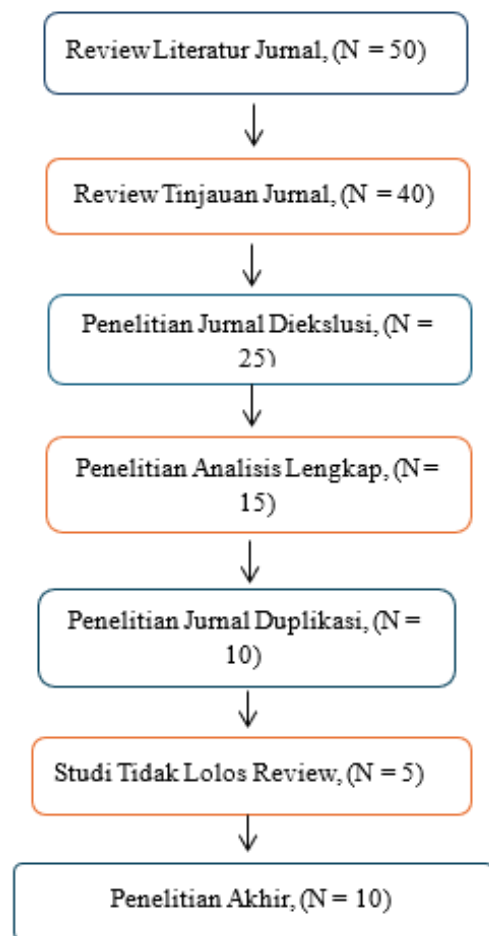


Diagram 1. Alur penelitian metode kriteria inklusi

Untuk menyempurnakan diagram alir PRISMA dalam proses penelitian kriteria inklusi, dicantumkan beberapa keterangan sebagai upaya meningkatkan transparansi studi. Sebagaimana tabel dibawah ini :

Tabel 1. Identifikasi transparansi penelitian pada proses seleksi studi.

Tahap Seleksi	Jumlah Studi (N)
Identifikasi Studi Awal	50
Screening Judul dan Abstrak	40
Screening Studi Diekslusi	25
Screening Teks Lengkap	15
Studi Duplikat	10
Studi Tidak Lolos Review	5
Penelitian Akhir yang	10

Dimasukkan ke Analisis

Penjelasan :

- Identifikasi Studi Awal : 50 studi ditemukan melalui data base Google Scholar dan sumber lainnya mengenai jurnal nattokinase dan produk natto dalam peran kesehatan jantung.
- Screening Judul dan Abstrak : 40 studi di ekslusi dengan alasan judul dan abstrak tidak mencantumkan satu atau dua kata sebagai kata kunci.
- Screening Studi Diekslusi : 25 studi screening diekslusi karena pada teksnya tidak terdapat metode yang sesuai juga data yang tercantumkan tidak terperinci terhadap nattokinase.
- Screening Teks Lengkap : 15 studi diekslusi pada tahap keseluruhan teks tidak ada kelompok yang menerangkan sifat fibrinolitik pada nattokinase.
- Studi Duplikat : sebanyak 10 studi diekslusi karena terdeteksi hasil duplikasi dari karya ilmiah studi orang lain.
- Studi Tidak Lolos Review : 5 persen studi tidak lulus review hingga diekslusi karena penelitian tidak memenuhi syarat kualitas standar.
- Penelitian Akhir yang Dimasukkan ke Analisis : 10 studi dimasukkan pada penelitian akhir untuk di-analisis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kacang kedelai sebelum di proses dalam fermentasi natto memiliki kandungan nutrisi tinggi dan serat, zat besi, magnesium, kalsium dan juga isoflavon. Isoflavon dalam kandungan kacang kedelai memiliki sifat yang berkhasiat sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Tsuji., S., 2021). Pada saat proses fermentasi kacang kedelai dengan bakteri bacillus subtilis menghasilkan berbagai sifat baru yang bermanfaat lain salah satunya digunakan untuk mengatasi resiko penyakit kronis (Albert, 2020).

Tabel 2. Nutrisi dalam 100 gram kacang kedelai dan natto

Kandungan Gizi	Kacang Kedelai	Natto
Protein	12,95 gr	19,40 gr

Lemak	6,80 gr	11,00 gr
Air	67,50 gr	55,2 gr
Serat	4,2 gr	5,4 gr
Vitamin	Vit.B1 0,435 mg	Vit.K 23,1 µg
Magnesium (Mg)	65 mg	115 mg
Zat Besi (Fe)	3,55 mg	8,60 mg
Abu	1,70 gr	1,90 gr

Sumber : Daftar kandungan gizi bahan makanan, *USDA* 2019

Proses fermentasi natto memanfaatkan *Bacillus subtilis* atau *Bacillus natto* sebagai mikroorganisme utama (Hasim et al., 2015). Namun, penelitian sebelumnya (Sulistyo et al., 1988) menunjukkan keterlibatan berbagai genus spesies *Bacillus* lainnya termasuk mikroorganisme seperti *Bacillus Coagulans*, *Bacillus Polimyxa*, *Bacillus Pumilis*, *Bacillus megaterium* dan *B. Sp.*, yang dapat dikembangkan dan berperan dalam proses ini.

Aktivitas plasmin meningkat dalam proses fermentasi sehingga memecah protein

fibrinogen dan menghasilkan enzim nattokinase yang disebutkan memiliki efek serupa plasmin yaitu melarutkan gumpalan darah berikut melancarkan peredarannya, maka dapat mengurangi risiko serangan jantung. Enzim protease dan peptidase juga dihasilkan *Bacillus subliits*, berfungsi dalam mendukung kerja enzim nattokinase juga meningkatkan aktivitas plasmin (Sumi., H., 2020)

Beberapa penelitian telah menunjukkan keberhasilan natto dalam menjaga kesehatan jantung sehingga menekan faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti serangan jantung, hipertensi dan kolesterol (Hongjie Chen et al., 2019). Selain manfaat kardiovaskularnya yang terkandung dalam enzim nattokinase, vitamin K2 berperan dalam membantu mencegah penumpukan kalsium di arteri sehingga baik untuk tulang. Sumber probiotik juga terdapat pada natto yang mendukung kesehatan usus serta pencernannya juga menjaga fungsi kekebalan tubuh (Yunqi Weng et al., 2017).

Tabel 3. Penelitian nattokinase pada natto sebagai pengencer darah

No	Penulis	Judul	Kesimpulan
1.	Yun Yang et Al., 2021	Analisis Natto terhadap Prospek dan Komponen Utama	Hasil fermentasi kombinasi memberikan efek trombolitik dan antikoagulan meningkat signifikan.
2.	Dr. Alberta Rika Pratiwi, 2020	Studi pada Makanan Fermentasi Berbasis Kacang (bean) Sebagai Pangan Fungsional Anti-Atherotrombosi	Bahwa pangan fungsional berbasis kacang kedelai natto memiliki khasiat kesehatan Anti-Atherotrombosis.
3.	Chunfang Wang et al., 2023	Natto : Makanan Fermentasi dengan Kandungan Kesehatan	Ekstrak atau komponen yang terisolasi nattokinase memiliki cakupan luas sebagai anti-trombosit.
4.	Fathma dan Setyaning, 2023	Penelitian Enzim Fibrinolitik pada Mikroorganisme Asal Pangan Fermentasi	Mengemukakan perihal enzim fibrinolitik dari hasil proses fermentasi dengan <i>Bacillus subliits</i> sebagai pemecah gumpalan darah.
5.	Martina dan Djelang, 2020	Uji in Vitro terhadap Aktivitas Antiplatelet, Antikoagulan, Trombolitik Natto	Menunjukkan bahwa senyawa aktif daun pepaya dan enzim nattokinase pada natto memiliki potensi in vitro sebagai agen

			antiplatelet, antikoagulan dan trombolitik.
6.	Muhammad Afzaal et al., 2022	Natto: Analisis kritis Perspektif Kesehatan Natto	Bahwa perspektif nutrisi kesehatan natto juga berfungsi sebagai probiotik, menjaga imun, mencegah kanker serta memelihara kesehatan tulang dan kulit.
7.	Sahirman, 2021	Penentuan Analisis Nilai Organoleptik dan Proksimat dalam Natto	Bahwa analisis organoleptik dan proksimat dilakukan untuk mengetahui bau dan rasa.
8.	Takeshi Kawamata et al., 2023	Uji Konsumsi Natto terhadap Perkembangan Plak Lemak Model Tikus Hiperkolesterolemia	Menjelaskan bahwa konsumsi natto mempengaruhi perkembangan untuk mengurangi plak lemak sehingga mencegah risiko penyakit jantung.
9.	Albert, 2020	Analisis Kualitas dan Anti-oksidan Natto pada Jenis-jenis Kacang	Kandungan antioksidan natto membantu untuk penyakit kanker dan jantung.
10.	Hongjie Chen et al., 2019	Nattokinase : Alternatif sebagai Pencegah dan Terapi Penyakit Kardiovaskular	Manfaat nattokinase sebagai pencegahan penyakit jantung dan stroke.

Tabel 3. Menunjukkan penelitian 3 dari 10 jurnal menyatakan bahwa efektivitas trombolitik dipengaruhi dari sifat fibrinolitik natto yang dibantu aktivitas antimikroba dalam proses fermentasi. Lalu, selain 4 dari 10 jurnal yang membuktikan memiliki khasiat sebagai pemecah gumpalan darah, stroke, kanker, tulang juga probiotik berikut menjaga kesehatan imun yang khususnya diperuntukkan untuk menjaga kesehatan jantung. Hal itu dibuktikan 8 dari 10 jurnal mencantumkan kandungan natto berpotensi untuk menjaga kesehatan jantung.

Yun Yang mengatakan berdasarkan literatur review yang dipilihnya bahwa hasil fermentasi kombinasi kacang kedelai dapat memberikan kualitas signifikan terhadap efek anti-trombolitik dan anti-koagulan natto. Metode fermentasi campuran pada Natto dapat disebutkan dengan beberapa mikroorganisme yaitu *bifidobacterium* terkhusus *bacillus subliits* dapat

memberikan efek fibrinolitik dan anti-koagulan dengan kondisi optimal natto melebihi fermentasi dari mikroba satu jenis sehingga senyawa bioaktif dan nattokinase meningkatkan produksi pada metode fermentasi campuran yang menghasilkan kualitas tinggi terhadap manfaat kesehatan (Yang, Y., 2021).

Dr. Alberta mengemukakan pada penelitian tahun 2020 bahwasanya hasil fermentasi pangan fungsional berbasis kacang kedelai memiliki khasiat antitrombolitik. Kemudian, Fathma dan Setyaning melengkapi di tahun 2023 ketika adanya manfaat kesehatan sebagai peluruh pembekuan darah di dalam produk natto berbahan utama kacang kedelai tersebut dibuktikan kembali dengan menguraikan bahwa pada proses fermentasi natto ada aktivitas fibrinolitik yaitu kelompok protease yang bekerja dengan plasmin dan memiliki tujuan menghidrolisis fibrin atau

memecah pembekuan darah yang disebut pada enzim natto, yaitu nattokinase.

Di tahun yang sama penelitian Chunfang Wang 2023 menuliskan bahwa komponen cakupan natto seperti volatile, amino dan protein juga vitamin dan komponen lainnya terutama komponen enzim natto mampu memberikan manfaat kesehatan untuk jantung dan hepatitis, kanker serta mengatasi efektivitas anti-penuaan. Selain itu, melancarkan dan menyeimbangkan proses saluran pencernaan karena dibantu salah satu kandungan natto yaitu serat pangan tinggi dalam komponen karbohidrat polisakarida. Sebelumnya, Muhammad Afzaal 2022 telah menyebutkan dalam analisis perspektif manfaat kesehatan lain, bahwa natto makanan tradisional jepang tersebut menunjukkan berbagai potensi terapeutik, seperti efek anti hipertensi, perlindungan apoptosis juga sifat antioksidan dan antibakteri. Penelitian lebih lanjut, khususnya uji klinis, sebagai upaya mengoptimalkan pemanfaatan diutamakan karena kelompok rentan seperti lansia dan individu yang memiliki sistem imun lemah.

Sahirman, 2021 menambahkan mengenai analisis organoleptik dan proksimat kandungan natto, mengenai bau dan rasa yang khas pada natto. Pengujian secara analisis organoleptik dengan cara mengambil beberapa jenis sampel natto lalu membuka kemasan dan diaduk hingga merata dengan tekstur lendir yang licin. Sedangkan analisis proksimat hanya meliputi kadar protein, kadar lemak, kadar air dan kadar abu dengan metode perhitungan tertentu. Sebagai acuan, dapat dilihat pada tabel 2.

Uji Konsumsi natto untuk menekan turun perkembangan plak lemak sehingga mampu meminimalisir risiko penyakit kolesterol yang dilakukan model penelitian pada hewan tikus kimera oleh Takeshi Kawamata et al., 2023. Model penelitian tersebut menggunakan tikus kimera sebagai bahan penelitian natto dan dibuktikan natto dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah karena natto memiliki kandungan serat larut yang dapat mengikat kolesterol jahat (LDL). Selanjutnya, nattokinase berkontribusi terhadap menjaga kesehatan

jantung karena khasiatnya sebagai pemecah pembekuan darah dan lemak tak jenuh meningkat atau disebut kadar kolesterol baik (HDL) berkembang sehingga menekan pertumbuhan risiko penyakit kolesterol (Negara & Meilani 2023).

Penelitian Hongjie Chen et al (2019) memaparkan perihal natto yang bisa digunakan untuk pencegahan penyakit kardiovaskular karena natto mengandung nattokinase, enzim yang bertugas memecah gumpalan pembekuan darah untuk melancarkan sistem peredaran darah khususnya berpedar ke jantung, lalu kandungan selanjutnya dalam natto yaitu serat berfungsi sebagai pengikat kolesterol LDL di usus dan meningkatkan kadar kolesterol HDL dalam darah, dan juga probiotik. Selain bermanfaat untuk kesehatan pencernaan, probiotik dalam natto juga dapat berkhasiat sebagai peningkatan kekebalan tubuh atau sistem imunnya dan mampu mengurangi inflamasi (Ikhsan et al. 2021).

Penelitian Martina dan Djelang (2020) menunjukkan hasil dari uji klinis penelitian terhadap senyawa aktif natto bahwa aktivitas yang terjadi dalam proses fermentasi menghasilkan senyawa yang berkhasiat sebagai antiplatelet, yaitu mengurangi potensi gumpalan darah terbentuk di arteri, lalu antikoagulan memiliki khasiat supaya gumpalan darah tidak terbentuk dan membesar, sedangkan untuk khasiat trombolitik sebagai peluruh pembekuan gumpalan darah yang terbentuk. Namun interaksi antara obat jenis anti-koagulan seperti metformin, aspirin dapat dikombinasi dengan khasiat trombolitik, akan tetapi efek samping yang dialami menyebabkan mudah pendarahan, sehingga dalam penggunaan kombinasinya harus dalam pengawasan dan penuh kehati-hatian.

Penyakit kardiovaskular sendiri adalah penyakit degeneratif yang tidak menular, akan tetapi penyakit jantung salah satu dari jenis penyakit kronis (Kaptoge et al., 2019). Umumnya penyakit kardiovaskular terjadi karena dua faktor utama yaitu trombosis dan aterosklerosis (Duffy, 2002). Aterosklerosis adalah penumpukan yang disebut plak atau (zat kolesterol, lemak dan

zat lain) yang mengeras dan menyebabkan penyempitan pembuluh darah karena zat tersebut biasanya menempel di dinding arteri sehingga menghambat peredaran darah menuju jantung. Faktor lain penyebab penyakit jantung selain aterosklerosis adalah terjadinya aktivitas trombosis yaitu asal kata trombosis dari trombus yang artinya pembekuan darah. Trombosis adalah keadaan dimana dalam pembuluh darah adanya suatu pembentukan gumpalan darah sehingga mempengaruhi aliran darah normal (Wong et al., 2021).

Menurut Ismail et al., 2002 tercatat sekitar 20% - 30% kasus kardiovaskular disebabkan oleh trombosis. Menurut Kotb, 2014 terdapat lebih dari 25 juta kematian per tahun dari 2020 akibat penyakit kardiovaskular sehingga anti-trombotik menjadi bahan kajian yang banyak diteliti bahkan salah satunya yang terdapat pada kandungan natto mengenai *nattokinase*.

Meskipun menunjukkan potensi manfaat untuk kesehatan jantung dan pencernaan, penelitian lebih lanjut, terutama uji klinis secara *in vivo* dibutuhkan untuk memastikan keamanan dan dosis yang tepat. Setelah fokus pada penelitian pencegahan penyakit jantung, peningkatan

kesehatan usus, dan bahkan potensi melawan kanker. Penelitian terbaru, belum ada bukti ilmiah yang cukup kuat menyebutkan untuk merekomendasikan nattokinase sebagai pengobatan terkecuali sebagai pencegahan (Bost., K., 2011).

KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dapat disimpulkan bahwa nattokinase memiliki potensi positif sebagai pencegahan penyakit jantung. Kemampuan untuk melarutkan pembekuan darah disebut sifat fibrinolitik, zat aktif inilah yang bekerja mengurangi risiko penyakit jantung, stroke, kolesterol dan tekanan darah tinggi. Selain senyawa aktif nattokinase, pada fermentasi natto memiliki sejumlah nutrisi yang tinggi meliputi protein, vitamin K2, serat dan probiotik.

Perlu diketahui bahwa nattokinase yang terkandung dalam makanan natto berpotensi untuk mencegah, menekan risiko penyakit kardiovaskular. Bukan berarti bisa dijadikan satu-satunya alternatif pengobatan jantung. Pola hidup sehat dan asupan makanan kayak akan nutrisi lainnya sangat diperlukan tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzaal., M., Saeed, F., Ateeq, H., Asghar, aah, Y. A., Ofoedu, C. E ., & Chacha J.S. (2022) Nutritional Health Perspectiv Of Natto : A Critical review. Biochemistry Research International, 2022, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2022/5863887>
- Afifah, D. N., Sulchan, M., Syah, D., Yanti, Suhartono, M. T., & Kim, J. H. (2014). Purification And Characterization of a Fibrinolytic Enzyme from *Bacillus pumilus* 2.g Isolated from Gembus, an Indonesian Fermented Food. Preventive nutrition and food science, 19 (3), 213-219. Doi: 10.3746/pnf.2014.19.3.213Albert, (2020) KUALITAS DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN NATTO DENGAN VARIASI JENIS KACANG, 2020.
- Chen, H., McGowan, E. M., Ren, N., Lal, S., Nassif, N., Shad-Kaneez, F., Qu, X., & Lin, Y. (2018). Nattokinase: a promising alternative in Preventio and treatment of cardiovascular diseases Biomarker Insights, 13. <https://doi.org/10.1177/1177271918785130>
- Cao, S., Yang, L., Xie, M., Yu, M., & Shi, T. (2023). Peanut-natto improved obesity of high-fat diet mice by regulating gut microbiota and lipid metabolism. Journal of Functional Foods, 112, 105956 <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105956>
- Chunfang., W., Jinpeng. C., W., Tian., Ya nqi H., Xu Xu., Tao Ren., Cheng., W., Tian.,C ., Chen.,

- (2023). Natto: A medicinal and edible food with health function, 2023, 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.chmed.2023.02.005>
- Chan, E., Wong, S., Kezuka, M., Oshiro, N., & Chan, H. (2021). Natto and miso : an overview on their preparation, Bioactive. Components and health - promoting effects. Food Research, 5(3), 446–452.
[https://doi.org/10.26656/fr.2017.5\(3\).587](https://doi.org/10.26656/fr.2017.5(3).587)
- Dr. Alberta, R., K., Dea, N., Hendrayani, Dr., V., Kristina, A., (2020). AKTIVITAS FIBRINOLITIK PADA MAKANAN FERMENTASI BERBASIS KACANG (BEAN) DI KAWASAN ASIA SEBAGAI PANGAN FUNGSIONAL ANTI-ATHEROTROMBOSIS. (10) : 1-54
- Escamilla, D. M., Rosso, M. L., Holshouser, D. L., Chen, P., & Zhang, B. (2019). Improvement of soybean cultivars for natto production through the selection of seed morphological and physiological characteristics and seed compositions: A review. Plant Breeding, 138(2), 131–139.
<https://doi.org/10.1111/pbr.12678>
- Fajriani, L. N., Anisah, A., & Isasih, W. D. (2024). Review: Potensi Susu Kuda dan Produk Turunannya sebagai Pangan Fungsional serta Potensi dibidang Kesehatan. Jurnal Teknologi Dan Mutu Pangan, 3(1), 11–21.
<https://doi.org/10.30812/jtmp.v3i1.4097>
- Ikhsan, M. et al., 2021. ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF INDIGENOUS YEAST FROM BEKASAM CATFISH (PANGASIU HYPOPTHALMUS). , 3(1), pp.1–12
- Kawamata, T., Wakimoto, A., Nishikawa, T., Ikezawa, M., Hamada, M., Inoue, Y., Kulathunga, K., Salim, F. N., Kanai, M., Nishino, T., Gentleman, K., Liu, C., Mathis, B. J., Obana, N., Fukuda, S., Takahashi, S., Taya, Y., Sakai, S., & Hiramatsu, Y. (2023a). Natto consumption suppresses atherosclerotic plaque progression in LDL receptor-deficient mice transplanted with iRFP-expressing hematopoietic cells. Scientific Reports, 13(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-48562-y>
- Negara, M.I.P. & Meilani, M., 2023. REVIEW ARTIKEL : PERAN MIKROORGANISME PADA FERMENTASI TEH KOMBUCHA SEBAGAI MINUMAN PROBIOTIK. Jurnal Fakultas Teknik, 4(1), pp.34–38
- Nur Kholis & Veni A. Dewi.(2019). TERAPI TROMBOLISIS.ENDOGEN DENGAN DIET NATTO BERBASIS KACANG. - KACANGAN LOKAL INFERIOR PADA MODEL TIKUS.(Rattus norvegicus) ATEROGENIK. 2019.
- Qiao, Y., Zhang, K., Zhang, Z., . Zhang, C., Sun, Y., & Feng, Z. (2022). Fermented soybean foods: A review of their functional components, mechanism of action and factors influencing their health benefits. Food Research International, 158, 111575.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111575>
- Rohmah, M. K., & Fickri, D. Z. (2020). Uji Aktivitas Antiplatelet, Antikoagulan, dan Trombolitik Alkaloid Total Daun Pepaya (Carica papaya L.) secara in Vitro. Jurnal Sains Farmasi & Klinis, 7(2), 115.
<https://doi.org/10.25077/jsfk.7.2.115-125.2020>
- Syahbanu, F., & Pawestri, S. (2023a). Kajian Enzim

- Fibrinolitik pada Mikroorganisme Asal Pangan Fermentasi Asia: Review Jurnal Teknologi Hasil Pertanian, 16(1), 41.
<https://doi.org/10.20961/jthp.v16i1.72623>
- Shurtleff, W., & Aoyagi, A. (2014). History Of Soybean s and Soyfoods in Japan, and in Japanese Cookbooks and Restaurants Outside Japan (701 CE to 2014).
- Sahirman, (2021). Analisis Organoleptik dan Proksimat Natto (Makanan Fermentasi Kedelai oleh Bakteri *Bacillus subtilis*natto). Jurnal Agroindustri Halal 7(1): 63 – 70
- Vivi Sofia (2019). PENGARUH NATTOKINASE TERHADAP DAYA KERJA METFORMIN HCl PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR ., vol 9 no 1., 2019.
- Wang, C., Chen, J., Tian, W., Han, Y., Xu, X., Ren, T., Tian, C., Chen, (2023). Natto: A medicinal and edible food with health function. Chinese Herbal Medicines, 15(3), 349–359.
- Weng, Y., Yao, J., Sparks, S., & Wang, K. (2017). Nattokinase: an oral antithrombotic agent for the prevention of cardiovascular disease. International Journal of Molecular Sciences, 18(3), 523.
<https://doi.org/10.3390/ijms18030523>
- Yang, Y., Lan, G., Tian, X., He, L. ., Li, C., Zeng, X., & Wang, X. (2021). Effect of fermentation parameters on Natto and its thrombolytic property. Foods, 10(11), 2547.
<https://doi.org/10.3390/foods10112547>
- Zhang, Y., Ishikawa, M., Koshio, S., Yokoyama, S., Dossou, S., Wang, W Zhang, X., Shadrack, R. S., Mzengereza, K., Zhu, K., & Seo, S. (2021). Optimization of Soybean Meal. Fermentation for Aqua-Feed with *Bacillus subtilis* natto Using the Respons Surface Methodology. Fermentation, 7(4), 306.
<https://doi.org/10.3390/fermentation7040306>