

## Sintesis, Karakteristik, Penetrasi Kulit, dan Toksisitas Nanogold: A Systematic Review

Mahliga Dwi Rezky Putri<sup>1</sup>, Sabrina Dahlizar<sup>1</sup>, Alfian Noviyanto<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Kertamukti No. 5, Pisangan, Ciputat, Tangerang Selatan 15419, Indonesia

<sup>2</sup> Nano Center Indonesia, Jl. PUSPIPTEK, South Tangerang, Banten 15314 Indonesia

<sup>3</sup> Department of Mechanical Engineering, Mercu Buana University, Jl. Meruya Selatan, Kebun Jeruk, Jakarta 11650, Indonesia

\*corresponding author: [sabrina@uinjkt.ac.id](mailto:sabrina@uinjkt.ac.id)

Diterima: 06 Desember 2020; Disetujui: 26 Februari 2021

**Abstract:** Nanogold is an inorganic metal nanoparticle (5-400 nm) has unique physiochemical properties and superior to its bulk. Nanogold can be obtained by various synthesis methods. The important step to synthesis nanogold is reducing gold precursors, which are used as reducing agents. Therefore, the modified characteristics of nanogold can be obtained for different applications and toxicity. This study aims to examine the published articles related to nanogold, including the development of synthesis methods, characteristics, source of materials as reducing agents, skin penetration of nanogold, and their toxicity through a structure and systematic method Systematic Literature Review (SLR). The published articles in the PubMed website with a publication period of the last five years. The keywords were “gold nanoparticles”, “Synthesis”, “Characteristic”, “Skin Penetration”, “Toxicity”, and “Applications”. Thirty-one published articles were refined from 809 articles that met the inclusion and exclusion criteria including the quality assessment (QA) step. The results showed that 27 published articles revealing the nanogold synthesis method are dominated by the use of methods with a “green synthesis” approach, especially biologically by utilizing biochemical content from natural sources as a reducing agent. The use of reducing agents indirectly affects the characteristics of nanogold. The Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) analysis represented a key function group or major component from natural sources as a reducing agent. The obtained nanogold was further characterized by UV-Vis absorption spectroscopy, TEM (Transmission Electron Microscopy), SEM (Scanning Electron Microscopy), XRD (X-Ray Diffraction), and DLS (Dynamic Light Scattering) analysis. The nanogold’s ability to penetrate the skin easily, quickly, and only cause local damage makes nanogold widely used as a drug or drug carrier agent. Through the MTT (Microtetrazolium (3-(4,5-Dimethyl-2-Thiazolyl)-2,5-diphenyl-tetrazolium Bromide) assay, IC<sub>50</sub> and percentage of viability cell nanogold value showed a toxic effect on cancerous cells and safe for non-cancerous cells in the body.

**Abstrak:** Nanogold merupakan nanopartikel metal inorganik (5-400 nm) dan memiliki sifat fisikokimia yang unik serta lebih unggul dibandingkan dengan *bulk*-nya. Nanogold dapat diperoleh dengan berbagai macam metode sintesis. Proses reduksi prekursor emas oleh agen pereduksi merupakan tahapan yang penting dalam proses sintesis nanogold yang dapat menghasilkan nanogold dengan karakteristik yang termodifikasi sehingga berpengaruh kepada pengaplikasian dan toksisitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji artikel-artikel terkait nanogold yang meliputi perkembangan metode sintesis, karakteristik, sumber bahan yang dapat digunakan sebagai agen pereduksi, penetrasi kulit nanogold, dan toksisitasnya melalui metode yang terstruktur dan sistematis yaitu *Systematic Literature Review* (SLR). Pencarian artikel melalui situs PubMed dengan periode terbitan lima tahun terakhir dan menggunakan kombinasi kata kunci, yakni “gold nanoparticles”, “synthesis”, “characteristic”, “skin penetration”, “toxicity”, dan “applications”. Diperoleh 31 artikel dari 809 artikel yang memenuhi tahap kriteria inklusi dan eksklusi serta *Quality Assessment* (QA). Hasilnya memperlihatkan bahwa 27 artikel diantaranya yang mencantumkan metode sintesis nanogold didominasi oleh penggunaan metode dengan pendekatan “green synthesis” terutama secara biologi dengan memanfaatkan kandungan biokimia dari sumber alam sebagai agen pereduksi. Penggunaan agen pereduksi secara tidak langsung mempengaruhi karakteristik nanogold. Instrumen FTIR (*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*) mengkonfirmasi adanya gugus fungsi atau biokomponen utama dari sumber bahan alam sebagai agen pereduksi. Selanjutnya, nanogold akan dikarakterisasi dengan spektrofotometri absorbansi UV-Vis, analisis TEM (*Transmission Electron Microscopy*), SEM (*Scanning Electron Microscopy*), XRD (*X-Ray Diffraction*), dan (*Dynamic Light Scattering*). Kemampuan nanogold berpenetrasi ke dalam kulit dengan mudah, cepat, dan hanya mengakibatkan kerusakan secara lokal membuat nanogold banyak digunakan sebagai obat atau agen pembawa obat. Melalui uji perubahan warna MTT (*Microtetrazolium (3-(4,5-Dimetil-2-Tiazolil)-2,5-difenil-tetrazolium Bromida*) dan dilihat dari

nilai IC<sub>50</sub> dan persentase viabilitas sel, *nanogold* menunjukkan efek toksik terhadap sel kanker dan aman untuk sel normal dalam tubuh.

**Keywords:** *Nanogold*, Karakteristik, Toksisitas, Penetrasi Kulit, *Systematic Literature Review*

## 1. PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu nanoteknologi sudah merambah ke berbagai sektor kehidupan. Hal tersebut diyakini karena pada nanomaterial memiliki sifat fisika dan kimia yang lebih unggul dan unik dibandingkan dengan *bulk*-nya (Ariningsih, 2016). Nanopartikel emas (*nanogold*) merupakan salah satu dari nanomaterial yang menarik untuk diteliti. *Nanogold* merupakan material metal inorganik berbentuk larutan suspensi yang mengalami proses pengecilan ukuran partikel menjadi bentuk nano berkisar 5-400 nm (Rad, Abbasi and Afzali, 2011). Secara umum terdapat dua metode pendekatan untuk memperoleh *nanogold* yaitu *Top down* (Fisika) dan *Bottom up* (Kimia) (Ariningsih, 2016). Metode *Top-down* (Fisika) merupakan pemecahan ukuran partikel *bulk* menjadi partikel kecil berbentuk nano. Sementara, metode *Bottom-up* (Kimia) merupakan metode yang diawali dengan atom-atom atau molekul-molekul yang akan membentuk partikel berukuran nano (Herizchi *et al.*, 2016).

Reduktor dan stabilisator merupakan agen terpenting dalam proses sintesis *nanogold*. Sintesis *nanogold* diawali dengan mereduksi ion emas (Au<sup>+1</sup> (aurous) atau Au<sup>+3</sup> (aurat)) menjadi Au<sup>0</sup> tidak bermuatan yang kemudian akan ditambahkan agen penstabil untuk menghindari terjadinya agregasi partikel (Kumar and Philip, 2007; Chen *et al.*, 2009). Penggunaan reagen yang bersifat toksik dan mahal pada metode sintesis secara konvensional menyebabkan terbatasnya penggunaan dan pemanfaatan dari *nanogold* (Herizchi *et al.*, 2016). Hal inilah yang menjadi latar belakang para peneliti mengembangkan metode sintesis *nanogold* yang lebih *eco-friendly* dan *cost-friendly* yaitu metode “*green synthesis*” baik secara

biologi, kimia, dan fisika (Herizchi *et al.*, 2016). Dengan memanfaatkan sumber bahan pereduksi dan stabilisasi yang tidak toksik dan biokompatibel, *nanogold* hasil sintesis diperkirakan secara pemanfaatannya menjadi semakin luas.

Salah satu kelebihan *nanogold* yaitu permukaan yang dapat dimodifikasi (Tiwari *et al.*, 2011) sehingga banyak diaplikasikan dalam berbagai bidang seperti biomedisinal, farmasetik, biosensor, kosmetik, dan lain-lain (Clarance *et al.*, 2020). Melalui kelebihan tersebut maka *nanogold* diharapkan mampu berpenetrasi ke dalam kulit untuk memberikan efek yang diharapkan (Gupta and Rai, 2016). Namun, permasalahan yang akan muncul adalah mengenai toksisitas *nanogold* dalam tubuh. *Nanogold* dengan ukuran partikel yang kecil dan kemampuannya bertransportasi menembus sel membran serta berinteraksi dengan organel-organel seluler memungkinkan terjadinya toksisitas (Korani, Rezayat, Gilani, 2011), meskipun hasil penelitian yang dilakukan oleh Rupal (2014), menunjukkan bahwa *nanogold* memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan *nanosilver* (Korani *et al.*, 2011).

Penelitian ini bertujuan menyajikan tinjauan literatur mengenai *nanogold* dengan menjawab pertanyaan penelitian atau *Research Question* (RQ) yang meliputi perkembangan metode sintesis, sumber reduktor dan stabilisator, karakteristik, data toksisitas, dan kemampuan penetrasi *nanogold*. Hal tersebut penting dilakukan karena semakin maraknya pemanfaatan *nanogold* dalam berbagai bidang sehingga menjadikan produsen, peneliti, dan masyarakat perlu untuk mengetahui informasi

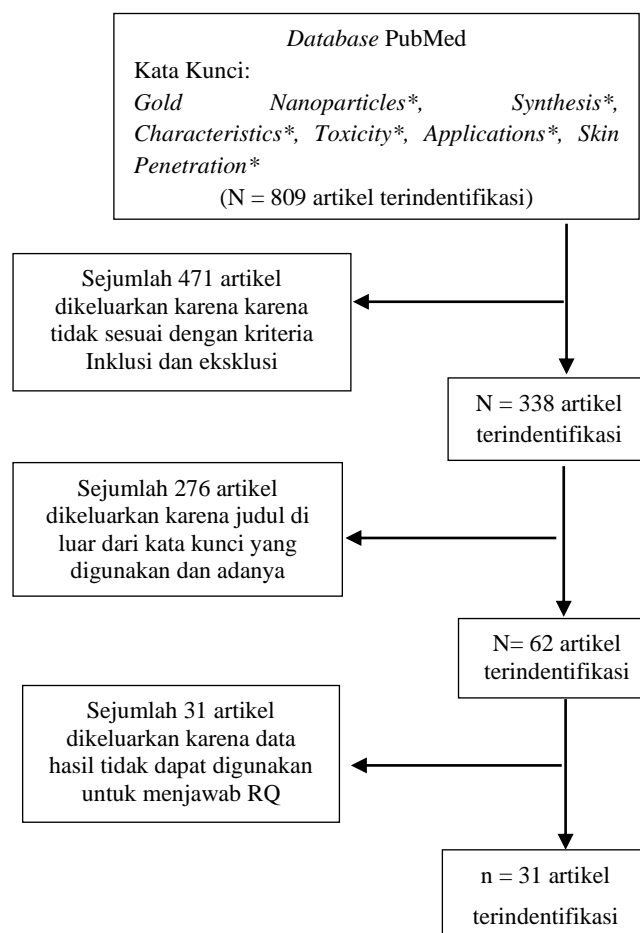
mengenai metode sintesis yang terbaru dan efisien guna memperoleh hasil yang maksimal.

## 2. METODE

*Systematic Literature Review* (SLR) kualitatif atau naratif (Meta-Sintesis) untuk mendapatkan informasi mengenai nanogold yang meliputi metode sintesis, karakteristik, kemampuan penetrasi kulit, aplikasi dalam berbagai bidang, dan data toksisitasnya. Pencarian dilakukan pada situs PubMed dengan menggunakan kombinasi kata kunci yaitu *Gold Nanoparticles\**, *Synthesis\**, *Characteristics\**, *Toxicity\**, *Applications\**, dan *Skin Penetration\**. Total hasil pencarian literatur sejumlah 809 artikel yang berkaitan dengan topik penelitian. Selanjutnya, dengan menggunakan *prisma flow chart* (**Gambar 1**), artikel yang teridentifikasi dilakukan tahap skrining. Pada tahap ini, proses yang pertama dilakukan yaitu mengeluarkan 471 artikel yang tidak memenuhi standar inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi yang dimaksud adalah:

- 1) Periode publikasi artikel lima tahun terakhir (2015-2020)
- 2) Artikel berbahasa Inggris
- 3) Artikel yang diambil melalui situs *PubMed*
- 4) Artikel dengan informasi mengenai metode sintesis, karakteristik, data toksisitas, dan data penetrasi kulit dari nanogold

Kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel berbentuk *review* sehingga diperoleh 338 artikel. Selanjutnya, artikel tersebut dilakukan pembacaan kesesuaian judul, abstrak dan skrining duplikasi dimana 276 artikel dikeluarkan pada tahap ini. Pada tahap tersebut tersisa 62 artikel yang akan dibaca secara keseluruhan isi dan data pada artikel tersebut dimana 31 artikel diantaranya dikeluarkan karena data pada artikel tidak dapat digunakan untuk menjawab *Research Question* (RQ).



**Gambar 1.** *Prisma Flow Chart*

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sejumlah 31 artikel yang teridentifikasi dan dinyatakan telah lolos penilaian kualitas (*Quality Assessment*) akan digunakan untuk menjawab pertanyaan penelitian (RQ/*Research Question*) dengan dibantu kelompok data hasil dari masing-masing artikel.

### 3.1. SINTESIS DAN KARAKTERTISTIK NANOGOLD

#### 3.1.1 Metode Sintesis

Sintesis nanogold dengan menggunakan metode biologi *green synthesis* memanfaatkan biokomponen aktif pada tumbuhan, fungi, dan mikroorganisme

sebagai agen pereduksi dan stabilisasi. Biokomponen aktif tersebut akan teridentifikasi pada instrument FTIR (*Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy*) sebagai gugus fungsi tertentu. Gugus fungsi tersebut akan memberikan serapan pada frekuensi sinar inframerah tertentu yang akan tergambar pada spektra FTIR berupa puncak-puncak vibrasi molekuler (Ahmad *et al.*, 2019). Pada spektra FTIR akan terlihat adanya perubahan atau pergeseran getaran rengganggan serta hilangnya puncak-puncak serapan tertentu yang menandakan terjadinya proses reduksi dan stabilisasi nanogold dimana ketika terjadi pergeseran atau perubahan kearah bilangan gelombang yang lebih Panjang maka kemungkinan terjadi interaksi antara gugus fungsional tertentu dengan nanogold (proses *capping*/stabilisasi). Sementara, Ketika mengarah kearah bilangan gelombang yang lebih pendek menandakan proses reduksi nanogold (Ahmad *et al.*, 2019). Berikut sumber-sumber yang prediksikan sebagai agen pereduksi dan stabilisasi nanogold yang teridentifikasi dalam artikel seperti senyawa gugus fenolik, alkoholik, protein, polipeptida, karboksil, amina (-NH<sub>2</sub>), polifenolik, alkohol primer, flavonoid, tanin, vitamin, hidroksi fenolik, karbonil, asam karboksilat, hidroksil, asam lemak, amida sekunder atau senyawa aktif (genipin, genipeol, geniposide, ranolazine, dan camptothecin) yang terdapat pada ekstrak (Tabel 1.) (Kumar, A.; Ma, H.; Zhang, X.; Huang, K.; Jin, S.; Liu, J.; Wei and Cao, W.; Zou, G.; Liang, 2012; Shi *et al.*, 2015; Baker and Satish, 2015; Klekotko *et al.*, 2015; Pivodová *et al.*, 2015; Shrivastava *et al.*, 2016; Gupta and Rai, 2016, 2017; Mahmoud *et al.*, 2017; Jenišťová, Dendisová and Matějka, 2017; Patil *et al.*, 2017; Chowdhury *et al.*, 2017; Felicisimo *et al.*, 2017; Mahmoud *et al.*, 2018; Jiménez *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2018; Mata *et al.*, 2018; Ovais *et al.*, 2018; Baruah *et al.*, 2018a; Toro, Schlegel and Giraldo, 2018; Hamelian, Varmira and Veisi, 2018a; Ahmad *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2019; Jeyarani *et al.*, 2020a; Clarence *et al.*, 2020).

Sementara, sintesis nanogold dengan menggunakan metode kimia dan fisika *green synthesis* memanfaatkan bahan kimia yang biokompatibel (Tabel 1.) seperti monosodium fosfat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), disodium fosfat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), PEG (Polietilen Glikol), PG (Propilen glikol) dan PS (*Polystyrene Thiol*) (Li *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2018; Mahmoud *et al.*, 2018). Metode fisika *green synthesis* menggunakan prinsip laser ablasi (Bailly *et al.*, 2019). Metode lainnya yang digunakan yaitu metode konvensional *Turkevich* dan kimia klasik yang memanfaatkan *Trisodium Citrate*, SG (*Sodium glutamate*), dan SDS (*Sodium Dodecyl Sulfate*), asam sitrat, asam askorbat, dan larutan Buffer HEPES sebagai pereduksi dan stabilisasi (Pivodová *et al.*, 2015; Felicisimo *et al.*, 2017; Penders *et al.*, 2017).

### 3.1.2 Karakterisasi

Setelah nanopartikel emas (nanogold) disintesis maka proses selanjutnya yaitu mengkarakterisasi nanopartikel hasil sintesis tersebut (Tabel 1.). Pada umumnya, untuk mengkarakterisasi nanogold menggunakan beberapa instrumentasi seperti Spektrofotometri UV-Vis, TEM (*Transmission Electron Microscopy*) dan/atau SEM (*Scanning Electron Microscopy*), DLS (*Dynamic Light Scattering*), dan XRD (*X-Ray Diffraction*).

Spektrofotometri UV-Vis merupakan instrumen yang digunakan untuk memonitor formasi dan sifat absorpsi dari suatu material dalam daerah panjang gelombang ultraviolet (UV) sampai cahaya tampak (Visible) yang didasari pada penyerapan sebagian cahaya oleh molekul-molekul dalam sampel dan sebagian lagi akan diteruskan (Shah *et al.*, 2014). Pada nanogold instrumen ini akan menghasilkan nilai panjang gelombang SPR (*Surface Plasmon Resonance*) yang dipengaruhi oleh bentuk dan ukurannya (Ovais *et al.*, 2018). SPR (*Surface*

*Plasmon Resonance*) merupakan frekuensi elektromagnetik koheren yang menginduksi resonansi osilasi dari elektron bebas dimana untuk nanogold muncul pada panjang gelombang 500-550 nm (Shah *et al.*, 2014).

Bentuk nanogold pada umumnya *spherical*/bola yang menunjukkan ikatan plasmon tunggal. Sementara, bentuk *rods*/batang menunjukkan ikatan plasmon ganda yang terobservasi sebagai oksiliasi elektron terhadap dua axis visual panjang gelombang jauh (longitudinal) dan pendek (transverse) (Shah *et al.*, 2014). Ukuran nanogold juga memberikan pengaruh terhadap panjang gelombang SPRnya dimana semakin besar ukuran partikel nanogold maka semakin besar panjang gelombang SPR dan warna nanogold akan semakin gelap (merah) (Chowdhury *et al.*, 2017). Melalui panjang gelombang SPR ini juga akan terlihat secara tidak langsung kestabilan nanogold dalam sistem koloidnya dimana ketika warna dari nanogold tidak berubah dalam kurun waktu tertentu menandakan bahwa nanogold hasil sintesis dapat dikatakan stabil (Chowdhury *et al.*, 2017).

TEM (*Transmission Electron Microscopy*) dan/atau SEM (*Scanning Electron Microscopy*) merupakan instrumen yang digunakan untuk mengkarakterisasi bentuk dan ukuran dari nanogold. Keduanya memiliki prinsip kerja yang serupa yaitu menembakkan permukaan benda (nanogold) dengan berkas elektron berenergi tinggi (Mursal, 2018). Namun, pada TEM menggunakan sampel yang sangat tipis dan elektrostastik serta magnetik yang dapat mengontrol pencahayaan dan tampilan gambar sehingga menghasilkan gambar yang memiliki resolusi tinggi. Data morfologi nanopartikel dibutuhkan karena bentuk partikel yang kurang sferis akan mempermudah kontak antar partikel yang dapat mengakibatkan agregasi (tidak stabil) (Martien,

2012). Ukuran dan bentuk dari struktur nanopartikel dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti suhu, pH, konsentrasi pelarut, dan interaksi dengan biomolekul (Chowdhury *et al.*, 2017). Pengaruh perbedaan konsentrasi agen pereduksi dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al* (2019) dan Baruah *et al* (2018) dengan menggunakan ekstrak daun *M. lucida* dan *Alpina nigra*. Penelitian tersebut menjelaskan bahwasanya semakin besar konsentrasi agen pereduksi maka ukuran partikel nanogold akan semakin kecil. Begitupula, dengan hasil penelitian lainnya bahwa nanogold dengan penambahan *sodium glutamate* sebagai agen pereduksi dan agen penstabil SDS (*Sodium Dodecyl Sulfate*) pada konsentrasi yang tinggi maka ukuran partikel akan menurun (**Tabel 1.**) (Felicisimo *et al.*, 2017).

Selain itu, variasi agen pereduksi dan stabilisasi juga diperkirakan mempengaruhi bentuk dan ukuran nanogold. Pada metode biologi *green synthesis* yang memanfaatkan biokomponen utama pada sampel biologis seperti yang mengandung senyawa polifenolik, fenolik, flavonoid, asam fenolik, amida primer, protein, karboksilat, dan karbonil memperlihatkan kecenderungan hasil nanogold dominan berbentuk *spherical*/bola dimana senyawa karbonil cenderung menghasilkan ukuran partikel yang paling besar (Baker and Satish, 2015; Shi *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017a; Chowdhury *et al.*, 2017; Patil *et al.*, 2017; Ahmad *et al.*, 2018; Baruah *et al.*, 2018b; Hamelian, Varmira and Veisi, 2018b; Ovais *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2019; Jeyarani *et al.*, 2020).

Namun, hal menarik ditemukan pada penggambaran TEM ekstrak daun *Sasa borealis* dimana tampak ketidakseragaman ukuran yang ekstrim. Seperti yang diketahui pada umumnya metode sintesis nanogold dengan pendekatan *bottom-up* salah satu ciri khasnya yaitu menghasilkan ukuran yang seragam.

**Tabel 1.** Data Sintesis dan Karakteristik

Authors	Metode Sintesis	Sumber Agen Pereduksi & Stabilisasi	Karakteristik			
			Spektrofotometri UV-Vis ( $\lambda$ SPR (nm))	SEM dan/atau TEM		DLS (Zeta Potensial) (mV)
				Bentuk	Ukuran Partikel (nm)	
Ahmad <i>et al.</i> ,	"Green Synthesis" BIOLOGI	Ekstrak cair daun <i>Oil palm</i> (OPL)	500 dan 550	<i>Spherical</i> atau bola	35-75	-14.7±4.68
Baruah <i>et al.</i> ,		Ekstrak daun <i>A. nigra</i> (ALE)	530-570	<i>Spherical</i> atau bola	21.52	N.A
Chowdhury <i>et al.</i> ,		Ekstrak metanol daun <i>M. quadrifolia</i>	520-540	<i>Spherical</i> atau bola	17 dan 40	N.A
Hamelian <i>et al.</i> ,		Ekstrak Tanaman <i>Thyme</i>	530	<i>Spherical</i> atau bola	N.A	N.A
Kleotko <i>et al.</i> ,		Ekstrak <i>Mentha piperita</i> (Mint)	Bentuk Anisotropik: Dua puncak panjang gelombang (540 nm dan 900-1000 nm)	<i>Spherical</i> atau bola	10-300 nm	N.A
Jeyarani <i>et al.</i>		Ekstrak Rumput Laut ( <i>Gelidium pusillum</i> )	529	<i>Spherical</i> atau bola	7-17	-35
Lin <i>et al.</i> ,		Ekstrak cair daun <i>M. lucida</i>	530	<i>Spherical</i> atau bola	30	N.A
Kumar <i>et al.</i> ,		Ekstrak buah <i>G. americana</i>	535	<i>Spherical</i> atau bola	15-40	N.A
Ovais <i>et al.</i> ,		Ekstrak tumbuhan <i>Oxalana</i>	550	<i>Spherical</i> atau bola	~47	+32±4
Patil MP <i>et al.</i> ,		Ekstrak daun <i>Sasa borealis</i>	542	<i>Spherical</i> atau bola	10-30	N.A
Ponnanikajamdeen <i>et al.</i> ,		Ekstrak tanaman <i>Chamaecostus cuspidatus</i>	462	SEM = Kubik TEM = <i>Spherical</i> atau bola	50	N.A
Wang <i>et al.</i> ,		Ekstrak akar <i>C. barometz</i>	548	<i>Spherical</i> atau bola	5-20	N.A
Fang <i>et al.</i> ,		Ekstrak kulit tanaman <i>J. regia</i>	540	<i>Spherical</i> atau bola	14	N.A

<b>Shi <i>et al.</i>,</b>		Ekstrak protein intraseluler (IPE) dari strain fungi <i>white rot Pycnoporus sanguineus</i> ( <i>P. sanguineus</i> )	520-560	N.A.	N.A.	N.A.
<b>Clarance <i>et al.</i>,</b>		Ekstrak endofit fungi <i>Fusarium solani</i> ATLOY-8 yang diisolasi dari tanaman <i>Chanemorphan fragrans</i> .	545	Jarum dan bunga	N.A.	+2.5
<b>Baker &amp; Satish</b>		<i>Pseudomonas veronii</i> AS41G bakteri novel yang hidup di tanaman <i>Annona Squamosa</i> L.	560	<i>Spherical</i> atau bola	5-25	N.A.
<b>Aborig <i>et al.</i>,</b>		Ekstrak <i>epigallocatechin gallate</i> (EGCG) (ekstrak <i>green tea</i> )	525	<i>Spherical</i> atau bola	5-8	+22
		kurkumin (Tumerik)				-20
<b>Rani Mata <i>et al.</i>,</b>		Ekstrak daun <i>Abutilon indicum</i> (AILE)	N.A.	<i>Spherical</i> atau bola	1-25	N.A.
<b>Bailly <i>et al.</i>,</b>	“Green Synthesis” FISIKA (Laser Ablasi)	Dekstran dan PEG (Polietilen Glikol)	520	N.A.	21	N.A.
<b>Liu <i>et al.</i>,</b>		Penambahan monosodium fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )	N.A.	<i>Spherical</i> atau bola	N.A.	+26.87±0.45
		disodium fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )		Bintang atau bunga		+23.73±0.60
<b>Li <i>et al.</i>,</b>	“Green Synthesis” KIMIA	PEG (Polietilen Glikol)	512	<i>Spherical</i> atau bola	6.2 ±1.7	-30
			522		24.3± 2.6	
			530		42.5±5.6	
			540		61.2±6.4	
<b>Mahmoud <i>et al.</i>,</b>		CTAB + PEG (Polietilen Glikol) → Hidrofilik	Dua puncak: 515 dan 740	<i>Rods</i> atau Batang	panjang: ~42.1 nm dan lebar ~12.0 nm	+2.7

		CTAB + PS-SH → Hidrofobik	N.A.	Rods atau Batang	N.A.	-40
<b>Cabrera <i>et al.</i>,</b>		Menggunakan SG ( <i>Sodium Glutamate</i> ) dan SDS ( <i>Sodium Dodecyl Sulfate</i> ) sebagai agen pereduksi dan stabilisasi.	524	Spherical atau bola	21.62±4.39	N.A.
<b>Penders <i>et al.</i>,</b>	KONVENSIONAL KIMIA ( <i>Turkevich</i> )	<i>Gold Nanosphere</i> : Sitrat	530	Spherical atau bola	15.2 ± 1.2	-4.52±0.66
		<i>Gold Nanostars</i> : Asam askorbat	525	N.A.	33.3 ±3.8	-7.55±0.73
		<i>Gold Nanoflowers</i> : Larutan Buffer HEPES pH 7.4	Dua puncak: 338 dan 630	N.A.	26.0 ±2.6	-14.88±0.66
<b>Pivodová <i>et al.</i>,</b>		Trisodium sitrat (garam sitrat sebagai agen pereduksi)		Tidak mencantumkan data karakteristik		
<b>Mahmoud <i>et al.</i>,</b>	KONVENSIONAL KIMIA  "Green Synthesis" KIMIA	CTAB ( <i>Cetyk Trimethylammonium Bromide</i> ) → Surfaktan Kationik	Dua puncak: 520 dan 800	Rods atau Batang	N.A.	+26
		CTAB ( <i>Cetyk Trimethylammonium Bromide</i> ) + PAA → Anionik	N.A.	Rods atau Batang	N.A.	-72
		CTAB ( <i>Cetyk Trimethylammonium Bromide</i> ) + PS-SH → Hidrofobik	N.A.	Rods atau Batang	N.A.	
		CTAB + PEGylation (PEG) → Hidrofilik	N.A.	Rods atau Batang	N.A.	-6
		PEG + Cys → Kationik	N.A.	Rods atau Batang	N.A.	+55
<b>Jeništová <i>et al.</i>,</b>	"Green Synthesis" BIOLOGI	Pati dan Glukosa	522	N.A.	N.A.	N.A.
		Madu Lebah	559	N.A.	N.A.	N.A.
	KONVENSIONAL KIMIA	Trisodium Sitrat	526	N.A.	N.A.	N.A.



Hal tersebut kemungkinan terjadi pada proses pembentukan nanopartikel dimana diperkirakan partikel-partikel setelah melalui proses pertumbuhan dengan mekanisme *LaMer* akan mengalami proses pembentukan *Ostwald ripening* yang ditandai pada penggambaran TEM terlihat adanya partikel yang sangat kecil dan sangat besar pada satu keadaan. Proses *Ostwald ripening* terjadi karena adanya perubahan kelarutan dari NPs yang dipengaruhi oleh ukuran mereka sendiri berdasarkan hubungan Gibbs-Thomson dimana partikel kecil dalam larutan yang memiliki kelarutan yang tinggi dan energi permukaan yang kecil akan terlarut kembali dan bergabung dengan partikel besar sehingga ukuran partikel terus membesar (Thanh *et al.*, 2014). Selain itu, ketika menggunakan reduktor CTAB (*Cethyl Trimethylammonium Bromide*) pada metode sintesis *nanogold* secara konvensional diperkirakan selalu menghasilkan *nanogold* dengan bentuk *rods*/batang (Mahmoud *et al.*, 2017, 2018).

Perbedaan antara metode fisika (*Top-down*) dan kimia (*Bottom-up*) terlihat pada penggambaran TEM antar kedua metode tersebut dimana ketika sama-sama menggunakan reduktor PEG (Polietilen Glikol) terlihat bahwa dengan metode fisika (*Top-down*) distribusi ukuran dan bentuk partikel akan bervariasi atau tidak seragam. Sementara dengan metode kimia (*Bottom-up*) terlihat bentuk dan distribusi ukuran partikel yang seragam (Li *et al.*, 2018; Bailly *et al.*, 2019). Ukuran partikel dari *nanogold* dapat dikontrol melalui beberapa cara seperti termodinamika (meningkatkan homogenitas ukuran NPs), kinetika (menekan proses nukleasi), atau stokiometri (memanfaatkan agen penstabil yang teradsorpsi kuat dipermukaan NPs sehingga sejumlah reaktan akan tertahan dalam misel) (Polte, 2015).

XRD (*X-Ray Diffraction*) menggunakan persamaan Bragg sebagai dasar difraksi sinar-X dalam

mempelajari kisi kristal dimana berdasarkan persamaan ini ketika seberkas sinar-X jatuh mengenai suatu sampel (*nanogold*) maka bidang kristal akan membiaskan sinar tersebut yang memiliki panjang gelombang sama dengan jarak antar kisi dalam kristal dan akan diinterpretasikan menjadi puncak-puncak difraksi (Mursal, 2018). Instrumen ini digunakan untuk mengkonfirmasi bahwasanya *nanogold* hasil sintesis mengandung senyawa emas sebagai logam spesifik dengan membandingkan pola difraktogram hasil sintesis dengan standar emas sehingga dapat disimpulkan bahwa *nanogold* hasil sintesis mengandung emas bukan senyawa lainnya. Melalui puncak (*peak*) kristalin sampel yang menghasilkan pola yang mirip dengan *peak* pada standar referensi dapat disimpulkan bahwa nanopartikel tersebut mengandung senyawa emas. Puncak yang dihasilkan pada material *nanogold* diindeks dengan fase kubik (fcc) emas curah dengan bidang (1 1 1), (2 0 0), (2 2 0), (2 2 2), (3 1 1) dengan JCPDS No 04-0784. Puncak yang sesuai dengan (1 1 1) intens menunjukkan kristalinitas orde tinggi yang berkaitan dengan adanya ion Au<sup>+</sup> (Chowdhury *et al.*, 2017). Puncak difraksi 2 $\theta$  teramati kurang lebih sekitar pada 38°; 46°; 63°; 77°, dan 81° sesuai dengan bidang indeksnya (1 1 1), (2 0 0), (2 2 0), (2 2 2), (3 1 1). Pada difraktogram jika tidak menunjukkan puncak lain selain yang menunjukkan puncak dari *nanogold* maka hal tersebut mengindikasikan kemurnian Kristal *nanogold* (Mursal, 2018).

### 3.2 PENETRASI KULIT NANOGOLD

SC (*Stratum Corneum*) merupakan *barrier* atau pertahanan utama yang terletak paling luas dan menjadi lapisan yang harus dilalui suatu substansi/material (obat, nanopartikel, kompleksasi antara obat-nanopartikel) untuk dapat memberikan efek tertentu. Seperti yang diketahui bahwa substansi/material yang dapat dengan mudah berpenetrasi ke kulit dengan difusi pasif hanyalah

molekul kecil (<600 Da) dan bersifat lipofilik (Baroli *et al.*, 2007). Suatu substansi dapat berpenetrasi ke dalam kulit melalui dua jalur yaitu jalur transepidermal (lewat antara sel-sel *Stratum corneum* dan menembus sel-sel *Stratum corneum*) dan transfolikular (melalui dinding saluran folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea). Jalur transfolikular dapat menjadi jalur obat yang sangat kecil dan juga menjadi jalur alternatif untuk obat-obat molekul besar dan polar seperti obat berbasis peptida. Faktor yang mempengaruhi obat untuk permeasi melalui kulit seperti sifat fisikokimia dan interaksi obat dengan membran. Obat harus memiliki berat molekul yang rendah ( $\leq 600$  Da) karena koefisien difusinya akan tinggi, koefisien partisi yang tinggi/optimal (kelarutan dalam air dan minyak untuk mencapai gradien konsentrasi yang tinggi dan meningkatkan gaya difusi obat melintasi kulit) serta untuk menghambat klirens obat dari kulit dan meningkatkan retensi obat, dan titik leleh yang rendah ( $\leq 200^\circ\text{C}$ ) berkaitan dengan kelarutan obat tersebut. Beberapa cara dapat dilakukan untuk meningkatkan penetrasi suatu substansi baik secara aktif maupun pasif yaitu dengan peningkatan penetrasi kimia, formulasi, iontophoresis, sonophoresis, elektroporasi, dan *microneedle*. Salah satunya dengan memanfaatkan nanopartikel yang dimana termasuk peningkatan penetasi secara pasif (Baroli *et al.*, 2007). Nanopartikel emas (*nanogold*) memiliki karakteristik yang unik salah satunya permukaan kimiawi yang mudah untuk dimodifikasi baik dengan komponen kimia ataupun dengan molekul bioaktif. Hal tersebut dimanfaatkan untuk dapat meningkatkan permeasi suatu substansi (*drug carrier*) atau memberikan efek tertentu (obat) dan meningkatkan absorpsi ke dalam kulit serta memberikan pelepasan terkendali (*Controlled Release*) (Larese Filon *et al.*, 2011; Kumar, A.; Ma, H.; Zhang, X.; Huang, K.; Jin, S.; Liu, J.; Wei and Cao, W.; Zou, G.; Liang, 2012). Pernyataan tersebut dibuktikan oleh penelitian yang

dilakukan oleh Gupta *et al* (2017), bahwa *nanogold* meningkatkan permeabilitas kulit sehingga dapat dimanfaatkan untuk membawa suatu substansi yang memiliki kemampuan penetrasi rendah seperti protein sehingga dapat masuk dan menembus lapisan kulit dengan cepat dan utuh (Gupta, Kashyap and Rai, 2017). *Nanogold* dikonjugasikan dengan obat-obat memiliki sifat pengikatannya dengan berbagai macam molekul organik dan biologis, toksisitas rendah, dan spektrum penyerapan yang kuat. Selain itu, memainkan peran penting sebagai pembawa obat dan menuju sel atau jaringan target koagulasi (Das *et al.*, 2011).

Pada pengkajian literatur secara sistematis lima artikel dari 31 artikel yang teridentifikasi menunjukkan kemampuan penetrasi kulit *nanogold* yang dipengaruhi oleh sifat fisikokimianya yaitu hidrofobisitas dan ukuran partikel. *Nanogold* yang sangat bersifat hidrofobik diperkirakan dapat langsung masuk dan menembus membran *lipid bilayer* dengan cepat melalui jalur transfolikular (Gupta and Rai, 2016). Selain itu, sifat hidrofobisitas dari *nanogold* juga mempengaruhi akumulasinya di setiap lapisan kulit dimana *nanogold* yang bersifat lipofilik akan banyak terakumulasi di folikel rambut. Sementara, *nanogold* hidrofilik di lapisan dermis kulit. Meskipun baik *nanogold* hidrofilik ataupun lipofilik sama-sama di lapisan SC/*Stratum corneum* dan epidermis dalam jumlah yang kecil (Mahmoud *et al.*, 2017). Tak hanya hidrofobisitas, ukuran partikel juga mempengaruhi kemampuan penetrasi *nanogold* ke dalam kulit dimana ukuran partikel yang besar akan menginduksi terbentuknya undulasi dan membutuhkan waktu yang lama untuk berpenetrasi dibandingkan dengan partikel yang berukuran kecil dikarenakan energi bebas permeasi yang maksimum dan kemampuan berdifusi yang rendah (Gupta and Rai, 2016).

### 3.3 TOKSISITAS NANOGOLD

Nanogold menunjukkan tidak toksik secara akut atau kronik pada organ ginjal, limpa, dan hati ketika diuji secara *In Vitro* pada hewan yang sehat (Bailly *et al.*, 2019). Ukuran partikel yang kecil diikuti dengan kemampuan nanopartikel emas (nanogold) untuk bertransportasi menembus membran sel dan berinteraksi dengan organel-organel seluler dapat memperantarai terjadinya toksisitas (Korani, Rezayat, Gilani, 2011). Selain itu, karakteristik lain seperti bentuk dan lapisan permukaan (*surface coating*) juga dapat mempengaruhi toksisitasnya (Schlinkert *et al.*, 2015). Oleh karena itu, data toksisitas dari nanogold diperlukan guna mendukung pemanfaatan dan pengaplikasiannya dalam berbagai bidang terutama dalam penanganan penyakit kanker. Data sitotoksitas dari nanogold salah satunya dapat dilihat melalui data pengujian dengan *MTT Assay*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui potensi sitotoksitas suatu sampel (nanogold) terhadap sel kanker maupun sel normal.

Uji viabilitas sel MTT (*Microtetrazolium (3-(4,5-Dimethyl-2-Thiazolyl)-2,5-Diphenyl-tetrazolium Bromide*) merupakan metode pengujian sitotoksitas yang didasarkan pada perubahan warna yang menandakan proses proliferasi sel dimana pada sel yang hidup aktivitas mitokondria selalu dalam keadaan konstan, sehingga peningkatan atau penurunan viabilitas sel (sel yang hidup) berhubungan langsung dengan aktivitas mitokondrianya. Garam tetrazolium dapat dengan mudah bereaksi dengan enzim mitokondria dehydrogenase dari sel yang aktif untuk menghasilkan produk formazan yang tidak larut dan berwarna ungu sebagai sinyal kolorimetri yang bergantung pada konsentrasi dan nilainya sebanding dengan jumlah sel serta aktivitas sel (Swaminathan, J. Haribabu, N.K. Kalagatur, R. Konakanchi, N. Balakrishnan, N. Bhuvanesh, 2019).

Pada pengkajian literatur secara sistematis terdapat 10 artikel yang melakukan pengujian sitotoksitas nanogold dengan metode ini terhadap sel kanker (Sel HeLa (Kanker Serviks), Sel MDA-MB (Kanker Payudara), Sel HepG2 (Kanker hati), Sel MCF-7 (Kanker Payudara/*Hormone-dependent Breast Carcinoma Cells*), dan Sel AGS (Kanker *Gastric*) dan sel normal (Sel Adiposit 3T3-LI, Sel HEK (*Human Embryonic Kidney*), dan Sel HDFs (*Human Dermal Fibroblasts*). Nilai  $IC_{50}$  dan %viabilitas sel digunakan untuk mengevaluasi sitotoksitas dari nanogold dengan metode ini. Nilai  $IC_{50}$  merupakan nilai yang menunjukkan konsentrasi 50% ekstrak dalam hal ini yang mengandung nanogold mampu menghambat proliferasi sel dimana semakin besar nilai  $IC_{50}$  maka semakin senyawa tersebut dikatakan tidak toksik untuk sel uji tersebut (Suffness M, 1990). Sementara, %viabilitas sel atau jumlah sel yang hidup merupakan nilai ketahanan suatu sel dimana semakin banyak sel yang bertahan hidup, kristal formazan yang terbentuk semakin banyak, warna akan semakin ungu yang menandakan efek sitotoksitas yang rendah (Laila, 2016).

Pada sel normal, ekstrak rumput laut yang mereduksi nanogold menunjukkan nilai  $IC_{50}$  yang tinggi sehingga menandakan bahwa ekstrak tersebut aman untuk sel normal (Jeyarani *et al.*, 2020a). Sementara, pada sel kanker ekstrak endofit fungi, *olax nana*, dan rumput laut yang mereduksi nanogold menunjukkan nilai  $IC_{50}$  yang rendah sehingga menandakan bahwa ekstrak tersebut memiliki potensi sebagai agen antikanker (Ovais *et al.*, 2018; Clarence *et al.*, 2020; Jeyarani *et al.*, 2020a). Selain itu, %viabilitas sel pada ekstrak *biogenic nanorods*, *M. quadrifolia*, *Sasa borealis*, *panax ginseng berry*, endofit fungi, *Mint*, *C. barometz* yang mereduksi nanogold menunjukkan pengaruh konsentrasi terhadap nilai %viabilitas sel baik sel kanker maupun sel normal. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang digunakan maka nilai

%viabilitas semakin rendah bermakna bahwa jumlah sel yang hidup semakin sedikit dan aktivitas mitokondria yang rendah (Klekotko *et al.*, 2015; Pivodová *et al.*, 2015; Chowdhury *et al.*, 2017; Patil *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017b; Jiménez *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2018; Ovais *et al.*, 2018; Clarence *et al.*, 2020; Jeyarani *et al.*, 2020).

#### 4. KESIMPULAN

Melalui tinjauan kepustakaan yang dilakukan secara sistematis dengan menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) melalui situs pencarian *PubMed* selama periode publikasi lima tahun terakhir metode sintesis nanogold didominasi oleh metode biologi “*green synthesis*” yang memanfaatkan biokomponen aktif pada tumbuhan, fungi, dan mikroorganisme sebagai agen pereduksi dan stabilisasi. Hal tersebut terjadi karena nanogold hasil sintesis diharapkan bersifat biokompatibel dan secara cepat, mudah serta efisien untuk digunakan dalam berbagai bidang. Agen pereduksi dan stabilisasi merupakan hal terpenting pada proses sintesis nanogold dimana variasi dari agen ini akan mempengaruhi karakteristik nanogold yang dihasilkan. Nanogold dengan ukuran yang kecil dan sifat serta karakteristik lainnya diperkirakan mampu menembus membran *lipid bilayer* dengan cepat dan mudah serta utuh. Selain itu, melalui uji MTT dengan nilai IC<sub>50</sub> dan %viabilitas sel nanogold dibuktikan tidak toksik untuk sel normal dan toksik terhadap sel kanker atau memiliki potensi sebagai agen antikanker.

#### 5. DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, T. *et al.* (2018) ‘Green synthesis of stabilized spherical shaped gold nanoparticles using novel aqueous *Elaeis guineensis* (oil palm) leaves extract’, *Journal of Molecular Structure*, 1159, pp. 167–173. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.11.095.

Ahmad, T. *et al.* (2019) ‘Mechanistic investigation of phytochemicals involved in green synthesis of gold nanoparticles using aqueous *Elaeis guineensis* leaves extract: Role of phenolic compounds and flavonoids’,

*Biotechnology and Applied Biochemistry*, 66(4), pp. 698–708. doi: 10.1002/bab.1787.

Ariningsih, E. (2016) ‘Prospek Penerapan Teknologi Nano dalam Pertanian dan Pengolahan Pangan di Indonesia’, *Forum penelitian Agro Ekonomi*, 34(1), p. 1. doi: 10.21082/fae.v34n1.2016.1-20.

Bailly, A. *et al.* (2019) ‘In vivo evaluation of safety, biodistribution and pharmacokinetics of laser-synthesized gold nanoparticles’, *Scientific Reports*, (August), pp. 1–12. doi: 10.1038/s41598-019-48748-3.

Baker, S. and Satish, S. (2015) ‘Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy Biosynthesis of gold nanoparticles by *Pseudomonas veronii* AS41G inhabiting *Annona squamosa* L.’, *SPECTROCHIMICA ACTA PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY*, 150, pp. 691–695. doi: 10.1016/j.saa.2015.05.080.

Baroli, B. *et al.* (2007) ‘Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin’, *Journal of Investigative Dermatology*, 127(7), pp. 1701–1712. doi: 10.1038/sj.jid.5700733.

Baruah, D. *et al.* (2018a) ‘Biogenic synthesis of gold nanoparticles and their application in photocatalytic degradation of toxic dyes’, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 186, pp. 51–58. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.07.002.

Baruah, D. *et al.* (2018b) ‘Biogenic synthesis of gold nanoparticles and their application in photocatalytic degradation of toxic dyes’, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 186, pp. 51–58. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.07.002.

Chen, M. (2006) ‘Nanoparticles: A Review’, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), pp. 561–573.

Chen, Y. S. *et al.* (2009) ‘Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles’, *Nanoscale Research Letters*, 4(8), pp. 858–864. doi: 10.1007/s11671-009-9334-6.

Chowdhury, A. *et al.* (2017) ‘Biogenic synthesis of *Marsilea quadrifolia* gold nanoparticles: a study of improved glucose utilization efficiency on 3T3-L1 adipocytes’, *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal*, 53(6), pp. 483–493. doi: 10.1007/s11626-017-0136-3.

Clarence, P. *et al.* (2020) ‘Saudi Journal of Biological Sciences Green synthesis and characterization of gold nanoparticles using endophytic fungi *Fusarium solani* and its in-vitro anticancer and biomedical applications’, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(2), pp. 706–712. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.12.026.

Das, M. *et al.* (2011) ‘Review on gold nanoparticles and their applications’, *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 3(4), pp. 193–205. doi: 10.1007/s13530-011-0109-y.

Felicisimo, G. *et al.* (2017) ‘Biochemical and Biophysical Research Communications Green synthesis of gold nanoparticles reduced and stabilized by sodium glutamate

- and sodium dodecyl sulfate', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 484(4), pp. 774–780. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.164.
- Gupta, R., Kashyap, N. and Rai, B. (2017) 'Transdermal cellular membrane penetration of proteins with gold nanoparticles: A molecular dynamics study', *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(11), pp. 7537–7545. doi: 10.1039/c6cp08775b.
- Gupta, R. and Rai, B. (2016) 'Penetration of Gold Nanoparticles through Human Skin: Unraveling Its Mechanisms at the Molecular Scale', *Journal of Physical Chemistry B*, 120(29), pp. 7133–7142. doi: 10.1021/acs.jpcc.6b03212.
- Gupta, R. and Rai, B. (2017) 'Effect of Size and Surface Charge of Gold Nanoparticles on their Skin Permeability: A Molecular Dynamics Study', *Scientific Reports*, 7(October 2016), pp. 1–13. doi: 10.1038/srep45292.
- Hamelian, M., Varmira, K. and Veisi, H. (2018a) 'Green synthesis and characterizations of gold nanoparticles using Thyme and survey cytotoxic effect, antibacterial and antioxidant potential', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 184, pp. 71–79. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.016.
- Hamelian, M., Varmira, K. and Veisi, H. (2018b) 'Green synthesis and characterizations of gold nanoparticles using Thyme and survey cytotoxic effect, antibacterial and antioxidant potential', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 184, pp. 71–79. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.016.
- Herizchi, R. *et al.* (2016) 'Current methods for synthesis of gold nanoparticles', *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 44(2), pp. 596–602. doi: 10.3109/21691401.2014.971807.
- Jenišťová, A., Dendisová, M. and Matějka, P. (2017) 'Study of plasmonic nanoparticles interactions with skin layers by vibrational spectroscopy', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 116, pp. 85–93. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.12.011.
- Jeyarani, S. *et al.* (2020a) 'Biomimetic gold nanoparticles for its cytotoxicity and biocompatibility evidenced by fluorescence-based assays in cancer (MDA-MB-231) and non-cancerous (HEK-293) cells', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 202, p. 111715. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111715.
- Jeyarani, S. *et al.* (2020b) 'Biomimetic gold nanoparticles for its cytotoxicity and biocompatibility evidenced by fluorescence-based assays in cancer (MDA-MB-231) and non-cancerous (HEK-293) cells', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 202, p. 111715. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111715.
- Jiménez, Z. *et al.* (2018) 'Assessment of radical scavenging, whitening and moisture retention activities of Panax ginseng berry mediated gold nanoparticles as safe and efficient novel cosmetic material', *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(2), pp. 333–340. doi: 10.1080/21691401.2017.1307216.
- Jose, G. P. D. and M. R. R. N. (2019) 'Dynamic Light Scattering: Advantages and Applications', *ACTA SCIENTIFIC NUTRITIONAL HEALTH*, 3(3), pp. 50–52.
- Klekotko, M. *et al.* (2015) 'Bio-mediated synthesis, characterization and cytotoxicity of gold nanoparticles', *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(43), pp. 29014–29019. doi: 10.1039/c5cp01619c.
- Korani, Rezayat, Gilani, *et al.* (2011) 'Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig.', *International Journal of Nanomedicine*, 6, pp. 855–862.
- Kumar, A.; Ma, H.; Zhang, X.; Huang, K.; Jin, S.; Liu, J.; Wei, T. . and Cao, W.; Zou, G.; Liang, X. (2012) 'Gold nanoparticles functionalized with therapeutic and targeted peptides for cancer treatment.', *Biomaterials*, 33, pp. 1180–1189.
- Kumar, B. *et al.* (2016) 'One pot phytosynthesis of gold nanoparticles using Genipa americana fruit extract and its biological applications', *Materials Science and Engineering C*, 62, pp. 725–731. doi: 10.1016/j.msec.2016.02.029.
- Kumar, R. and Philip, A. (2007) 'Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 6(1), pp. 633–644. doi: 10.4314/tjpr.v6i1.14641.
- Laila. (2016) *Uji Aktivitas Antikanker Payudara (T47D) Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata Linn.) yang Diambankan pada Zeolit NaX, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.*
- Larese Filon, F. *et al.* (2011) 'Human skin penetration of gold nanoparticles through intact and damaged skin', *Nanotoxicology*, 5(4), pp. 493–501. doi: 10.3109/17435390.2010.551428.
- Li, X. *et al.* (2018) 'The systematic evaluation of size-dependent toxicity and multi-time biodistribution of gold nanoparticles', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 167, pp. 260–266. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.04.005.
- Lin, Q. *et al.* (2019) 'Biosynthesis of size-controlled gold nanoparticles using M. lucida leaf extract and their penetration studies on human skin for plastic surgery applications', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 199(71), p. 111591. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111591.
- Liu, K. *et al.* (2018) 'Investigating the role of gold nanoparticle shape and size in their toxicities to fungi', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5). doi: 10.3390/ijerph15050998.
- Mahmoud, N. N. *et al.* (2017) 'Preferential accumulation of gold nanorods into human skin hair follicles: Effect of nanoparticle surface chemistry', *Journal of Colloid and Interface Science*, 503, pp. 95–102. doi: 10.1016/j.jcis.2017.05.011.
- Mahmoud, N. N. *et al.* (2018) 'Synchrotron-based X-ray fluorescence study of gold nanorods and skin elements distribution into excised human skin layers', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 165, pp. 118–126. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.02.021.

- Martien, A. et al (2012) 'Technology developments nanoparticles as drug delivery systems', *Majalah Farmaseutik*, 8, pp. 133–144.
- Mata, R. *et al.* (2018) 'In vivo bio-distribution, clearance and toxicity assessment of biogenic silver and gold nanoparticles synthesized from *Abutilon indicum* in Wistar rats', *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 48, pp. 157–165. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.03.015.
- Mujamilah dan Grace Tj. S (2013) 'Karakteristik Dinamik Sistem Koloid Magnetik Berbasis Nanopartikel Oksida Fe-Chitosan.', *Pusat Teknologi Bahan Industri Nuklir*.
- Mursal, I. L. P. (2018) 'KARAKTERISASI XRD DAN SEM PADA MATERIAL NANOPARTIKEL SERTA PERAN MATERIAL NANOPARTIKEL DALAM DRUG DELIVERY SYSTEM', *Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, Vol 3 No 2.
- Ovais, M. *et al.* (2018) 'Multifunctional theranostic applications of biocompatible green-synthesized colloidal nanoparticles'.
- Patil, M. P. *et al.* (2017) 'Anticancer activity of *Sasa borealis* leaf extract-mediated gold nanoparticles', *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 0(0), p. 000. doi: 10.1080/21691401.2017.1293675.
- Penders, J. *et al.* (2017) 'Shape-dependent antibacterial effects of non-cytotoxic gold nanoparticles', *International Journal of Nanomedicine*, 12, pp. 2457–2468. doi: 10.2147/IJN.S124442.
- Pivodová, V. *et al.* (2015) 'In Vitro AuNPs' Cytotoxicity and Their Effect on Wound Healing', *Nanobiomedicine*, 2, pp. 1–7. doi: 10.5772/61132.
- Polte, J. (2015) 'Fundamental growth principles of colloidal metal nanoparticles - a new perspective', *CrystEngComm*, 17(36), pp. 6809–6830. doi: 10.1039/c5ce01014d.
- Rad, A. G., Abbasi, H. and Afzali, M. H. (2011) 'Gold nanoparticles: Synthesising, characterizing and reviewing novel application in recent years', *Physics Procedia*, 22, pp. 203–208. doi: 10.1016/j.phpro.2011.11.032.
- Swaminathan, S. J. Haribabu, N.K. Kalagatur, R. Konakanchi, N. Balakrishnan, N. Bhuvanesh, R. K. (2019) 'Synthesis and anticancer activity of [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arene)(aroylthiourea)] complexes—high activity against the human neuroblastoma (IMR-32) cancer cell line', *ACS Omega*, 4 (4), pp. 6245–6256.
- Schlinkert, P. *et al.* (2015) 'The oxidative potential of differently charged silver and gold nanoparticles on three human lung epithelial cell types', *Journal of Nanobiotechnology*, 13(1), pp. 1–18. doi: 10.1186/s12951-014-0062-4.
- Shah, M. *et al.* (2014) 'Gold nanoparticles: Various methods of synthesis and antibacterial applications', *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 19(8), pp. 1320–1344. doi: 10.2741/4284.
- Shi, C. *et al.* (2015) 'Biosynthesis of gold nanoparticles assisted by the intracellular protein extract of *Pycnoporus sanguineus* and its catalysis in degradation of 4-nitroaniline', *Nanoscale Research Letters*, 10(1). doi: 10.1186/s11671-015-0856-9.
- Shrivastava, R. *et al.* (2016) 'Oxidative stress following exposure to silver and gold nanoparticles in mice', *Toxicology and Industrial Health*, 32(8), pp. 1391–1404. doi: 10.1177/0748233714562623.
- Suffness, M, Pezzuto, JM, (1990) 'Assays related to cancer drug discovery. In: Methods in Plant Biochemistry: Assays for Bioactivity', *London: Academic Press.*, pp. 71–133.
- Thanh, N. T. K., Maclean, N. and Mahiddine, S. (2014) 'Mechanisms of nucleation and growth of nanoparticles in solution', *Chemical Reviews*, 114(15), pp. 7610–7630. doi: 10.1021/cr400544s.
- Tiwari, P.; Vig, K.; Dennis, V.; Singh, S. (2011) 'Functionalized gold nanoparticles and their biomedical applications', *Nanomaterials*, 1, pp. 31–63.
- Toro, M. C. G., Schlegel, J. P. and Giraldo, C. H. C. (2018) 'Direct synthesis of radioactive gold nanoparticles using a research nuclear reactor', *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3), pp. 280–284. doi: 10.2967/jnmt.117.206367.
- Wang, D. *et al.* (2017a) 'Green synthesis of gold and silver nanoparticles using aqueous extract of *Cibotium barometz* root', *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 45(8), pp. 1548–1555. doi: 10.1080/21691401.2016.1260580.
- Wang, D. *et al.* (2017b) 'Green synthesis of gold and silver nanoparticles using aqueous extract of *Cibotium barometz* root', *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 45(8), pp. 1548–1555. doi: 10.1080/21691401.2016.1260580.