

Green synthesis of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles (MNPs) using *plant extract* and Biomedicine Applications: Targeted Anticancer Drug Delivery System

¹⁾Enriko Hendrian, ²⁾Munasir

¹⁾Program Studi Fisika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, email: enriko.18002@mhs.unesa.ac.id

²⁾Program Studi Fisika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, email: munasir_physics@unesa.ac.id

Abstrak

Sekarang, nanosains memberikan dasar ilmiah dan pemahaman tentang sifat dan perilaku materi pada skala nanometer (ukuran \approx 1-100 nm), adapun nanoteknologi adalah terapan nanosain untuk merancang dan menciptakan struktur serta perangkat baru dengan ukuran nanometer. Bagian penting dari hal tersebut adalah bagaimana membuat material dengan ukuran skala nano (e.i: nanopartikel), berbagai metode sudah dikembangkan baik secara *top-down* maupun *bottom-up*. Metode yang paling sederhana adalah secara *bottom-up*, melakukan fabrikasi dengan menyusun atom demi atom. Untuk metode ini yang paling ramah lingkungan adalah dengan metode *green synthesis*, dengan memanfaatkan ekstraksi tanaman. Di Indonesia memiliki keunggulan dengan keragaman aneka tanaman yang sangat banyak. Pada studi ini akan ditunjukkan bahwa untuk membuat material magnetic, seperti magnetic nanopartikel Fe₃O₄ (MNPs) yang dapat disintesis dengan mudah dengan menggunakan aneka ekstraksi tanaman seperti: biji jinten (*Syzygium cumini* seed), kulit delima (*Punica Granatum* rind), bunga api-api putih (*Avicennia marina* flower), akar *Chromolaena Odorata*, daun *Thunbergia Grandiflora*, buah *Couroupita Guianensis* Aubl., dan daun *Moringa Oleifera*. Pada bidang biomedis khususnya untuk deteksi penyakit, pengiriman obat yang terkontrol. Nanopartikel pengiriman obat harus terutama dapat terdegradasi dan kompatibel dengan organisme. Hasil studi menunjukkan MNPs memiliki potensi untuk mengubah secara total metode diagnostik dan terapi klinis, dan ini sangat menarik perhatian. Dan yang terbaru antara lain transfeksi yang ditingkatkan secara magnetik, terapi gen yang dibantu secara magnetik, hipertermia yang diinduksi secara magnetik, dan rekayasa jaringan berdasarkan gaya magnetik.

Kata Kunci: Magnetik Nanopartikel (Fe₃O₄), *Green synthesis*, DDS, teranostik kanker, terapi genetik

Abstract

Today, Nanoscience provides the scientific basis and understanding of the properties and behavior of matter at the nanometer scale (size \approx 1-100 nm). At the same time, nanotechnology is the application of Nanoscience to design and create new structures and devices with nanometer size. An essential part of this is making materials with nanoscale sizes (e.g., nanoparticles); various methods have been developed both *top-down* and *bottom-up*. The simplest method is *bottom-up*, fabricating by assembling atom by atom. For this method, the most environmentally friendly is the *green synthesis* method, by utilizing plant extraction. Indonesia has an advantage with a vast diversity of various plants. This study will show that to make magnetic materials, such as magnetic nanoparticles Fe₃O₄ (MNPs), which can be synthesized easily using various plant extracts such as cumin seeds (*Syzygium cumini* seed), pomegranate peel (*Punica Granatum* rind), sparks. white (*Avicennia marina* flower), *Chromolaena odorata* root, *Thunbergia Grandiflora* leaf, *Couroupita guianensis* Aubl. fruit, and *Moringa oleifera* leaf. In the biomedical field, especially for disease detection, controlled drug delivery. Drug delivery nanoparticles must be primarily degradable and compatible with organisms. The study results show that MNPs have the potential to change clinical diagnostic and therapeutic methods

completely, and this is of great interest. Moreover, recent ones include magnetically enhanced transfection, assisted gene therapy, magnetically induced hyperthermia, and magnetic force-based tissue engineering.

Keywords: *Magnetic Nanoparticles (Fe₃O₄), Green synthesis, DDS, cancer diagnostics, genetic therapy*

1. PENDAHULUAN

Perkembangan nanosains dan nanoteknologi saat ini menunjukkan potensi yang luar biasa dalam berbagai bidang. Inovasi terus muncul dengan fokus pada peningkatan kinerja, efisiensi, dan aplikasi praktis nanomaterial dan perangkat berbasis nanoteknologi (Masykuroh and Nurulita, 2021; Nursanti *et al.*, 2022). Berikut adalah beberapa perkembangan terkini dalam bidang ini: (1) *Bidang Nanomedis (nanomedicine)*, misalnya nanopartikel untuk pengiriman obat, biosensor nanoskala untuk diagnosis penyakit, dan perangkat medis nanoteknologi yang canggih (Jeun *et al.*, 2012; Tang and Cheng, 2013); (2) *Energi terbarukan (renewable-energy)*: misalnya sel surya berkinerja tinggi, baterai litium-ion dengan kapasitas tinggi, dan teknologi penyimpanan energi lainnya; penggunaan nanomaterial dalam konversi energi surya dan penyimpanan energi menjadi area penelitian yang semakin penting (Ni *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2014). (3) *Elektronika dan komputasi*, misalnya transistor nano, sirkuit terpadu ukuran nano, dan perangkat memori non-volatile berbasis nanoteknologi; ukuran lebih kecil, lebih cepat, dan lebih efisien (Shih *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015). (4) *Material dan coating*, perkembangan dibidang material lapisan tipis yang memberikan sifat-sifat unik seperti ketahanan terhadap goresan, anti-korosi, atau sifat hiperhidrofobik (*superhydrophobic*); penggunaan nanomaterial seperti graphene, nanotube karbon, atau nanopartikel logam dalam pengembangan material telah menghasilkan kemajuan signifikan dalam bidang ini (Zheludkevich *et al.*, 2012), (5) *Environment and sustainability*, misalnya penggunaan nanopartikel dalam proses pemurnian air, deteksi polutan dalam lingkungan, dan teknologi penangkapan karbon adalah beberapa inovasi yang membantu mengatasi tantangan lingkungan saat ini (Soni *et al.*, 2021; Tang and Lo, 2013). (6) *Communications and sensors*, material sensor orde nano yang sangat sensitif dan responsive, yang banyak diaplikasikan, termasuk sensor gas, sensor biologi, sensor lingkungan, dan sensor suhu yang sangat presisi (Li *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2007).

Nanoteknologi dan nanosains telah memberikan implikasi yang signifikan dalam bidang biomedis dan kemajuan di bidang kesehatan. Beberapa implikasi penting yang perlu dicatat adalah sebagai berikut: (a) *drug delivery system (DDS)*, nanoteknologi memungkinkan pengiriman obat yang lebih efektif dan tepat sasaran. Dengan menggunakan nanopartikel sebagai penghantar, obat dapat diarahkan langsung ke area target dalam tubuh, seperti tumor kanker. Hal ini membantu mengurangi efek samping obat dan meningkatkan efisiensi pengobatan (Kingsley *et al.*, 2006); (b) *Biosensor*, Nanoteknologi telah memungkinkan pengembangan alat diagnostik yang lebih sensitif dan akurat; biosensor dapat mendeteksi biomarker penyakit dalam jumlah yang sangat kecil, memungkinkan deteksi dini dan diagnosis penyakit yang lebih cepat dan lebih tepat (Zeng *et al.*, 2011); (c) *pengobatan kanker yang lebih efektif*, kemajuan signifikan dalam pengobatan kanker; seperti penggunaan nanopartikel dalam terapi targeted-cancer, fotodinamik, terapi gen, dan terapi berbasis obat memungkinkan pengobatan yang lebih terarah, meningkatkan efektivitas, dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan (MODI *et al.*, 2023); (d) *pemantauan Kesehatan*, pemantauan kesehatan yang kontinyu dan real-time. Sensor skala nano dapat ditempatkan di dalam tubuh untuk memantau parameter kesehatan seperti suhu, tekanan, kadar gula darah, atau tingkat oksigen. Data yang terkumpul dapat membantu diagnosis, pengobatan, dan manajemen penyakit yang lebih baik (Fu *et al.*, 2023; Gong *et al.*, 2018); (e) *regenerasi jaringan dan perbaikan organ*, nanoteknologi telah memberikan harapan dalam regenerasi jaringan dan perbaikan organ. Penggunaan nanomaterial dalam pembuatan *scaffold* atau bahan penopang dapat memfasilitasi pertumbuhan jaringan baru dan regenerasi organ yang rusak. Selain itu, nanoteknologi juga digunakan dalam teknik *bio-printing* untuk mencetak jaringan dan organ buatan (Ding *et al.*, 2020; Meddahi-Pellé *et al.*, 2014); (f) *deteksi penyakit infeksius*, Nanoteknologi memainkan peran penting dalam deteksi penyakit infeksius. Sensor skala nano dapat mendeteksi adanya patogen seperti bakteri, virus, atau parasit dalam sampel biologis dengan sensitivitas tinggi. Hal ini membantu dalam diagnosis dini, pengawasan wabah, dan pengendalian penyakit infeksius (Colino *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2013).

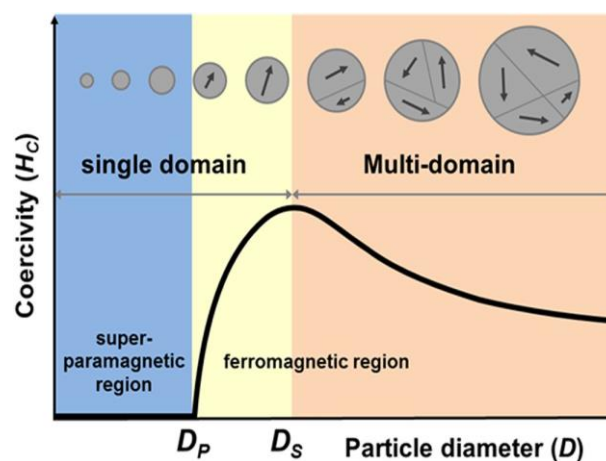
Salah satu magnet nanomaterial yang digunakan dalam pengaplikasian Biomedis adalah material magnetit nanopartikel (MNP), yaitu Fe₃O₄ (*magnetite*). Magnetit menjadi target penelitian karena banyak fungsi aplikasi praktis, terutama pada penghantar obat dalam biomedis (Cai *et al.*, 2010). Magnetit diketahui sangat berguna dalam menghilangkan organik dan anorganik kontaminan, hal itu bisa dilakukan karena magnetit memiliki ukuran yang kecil, biokompatibilitas, toksisitas rendah, dan magnet dengan saturasi tinggi (Ramesh *et al.*, 2018). Demi meminimalisir zat beracun yang bisa mempengaruhi lingkungan, *green synthesis*

menjadi solusi yang dapat digunakan untuk menanggulangi hal tersebut. Green synthesis mengacu pada produksi berbagai bahan kimia, dan partikel nano yang berkelanjutan serta ramah lingkungan dengan menggunakan sumber daya alam, sumber energi terbarukan, dan reagen yang tidak beracun (Parveen *et al.*, 2016).

1.1. Superparamagnetik Fe₃O₄ Nanopartikel

Supermagnetik Fe₃O₄ Nanopartikel merupakan jenis partikel nano yang menunjukkan sifat superparamagnetik, yang berarti dapat dimagnetisasi dengan adanya medan magnet eksternal dan kehilangan magnetisasinya saat medan dihilangkan. Nanopartikel ini memiliki inti yang terbuat dari magnetit (Fe₃O₄), yang merupakan mineral alami dengan sifat magnetik. Besi, oksida, hematit, dan maghemite merupakan beberapa oksida besi yang terbentuk di alam. Satu diantara oksida besi yang paling sering digunakan dalam bidang aplikasi adalah magnetit (Fe₃O₄).

Struktur kristal dari magnetit menunjukkan pola spinel terbalik bergantian dari lapisan tetrahedral-oktahedral, yang berarti jenis Fe²⁺ dari Fe₃O₄ telah menempati setengah bagian kisi octahedral sebagai hasil dari CFSE (*Crystal Field Stabilization Energy*) (Yew *et al.*, 2020a).



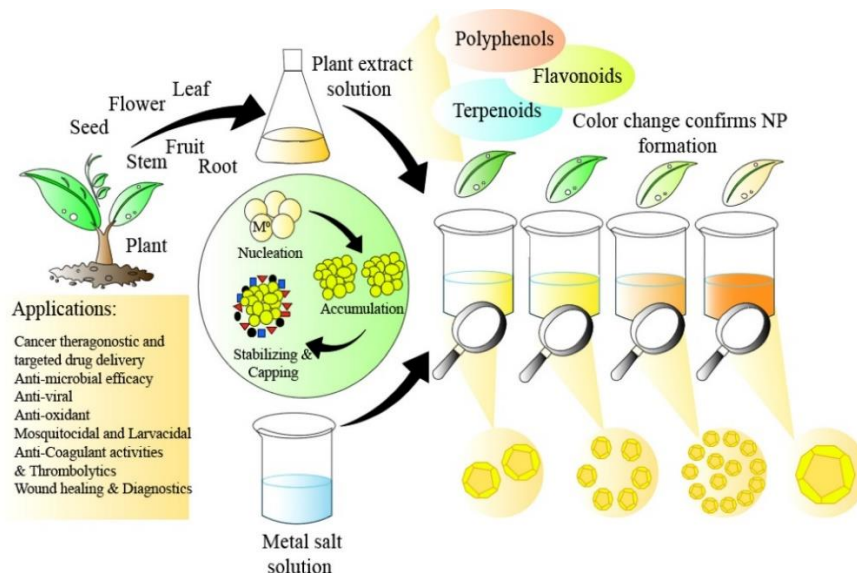
Gambar 1. Superparamagnetik dan ferromagnetic: $D_p \approx 2-10$ nm (Sung Lee *et al.*, 2015)

1.2. Green Synthesis

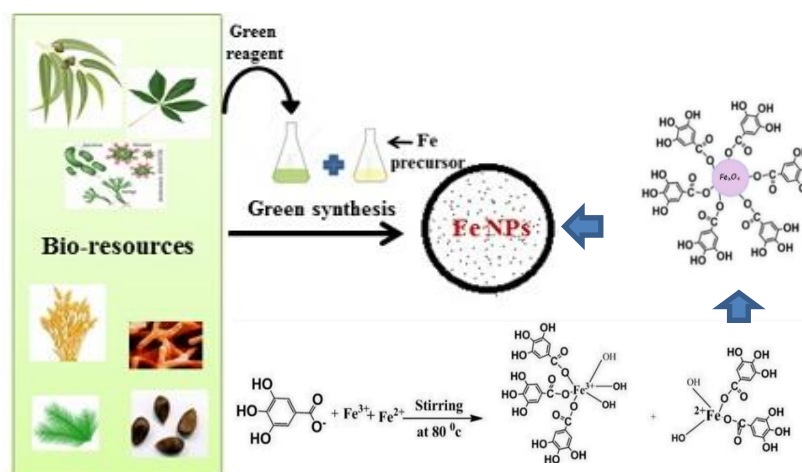
Green Synthesis mengacu pada produksi berbagai bahan kimia, yang ramah lingkungan dengan menggunakan sumber daya alam, sumber energi terbarukan, dan reagen tidak beracun. Ini melibatkan penggunaan prinsip kimia hijau, yang bertujuan untuk mengurangi atau menghilangkan penggunaan dan pembentukan zat berbahaya, limbah, dan energi selama proses manufaktur.

Green synthesis magnetit adalah proses yang menggunakan metode ramah lingkungan dan tidak beracun untuk menyiapkan nanopartikel Fe₃O₄ tanpa menggunakan bahan kimia berbahaya atau proses berenergi tinggi. Salah satu cara menggunakan metode green synthesis adalah dengan melibatkan penggunaan ekstrak tumbuhan, yang kaya akan fitokimia yang bertindak sebagai pereduksi, penyetabil, dan penutup

Adapun prosedur umum *green synthesis* Fe₃O₄ yang menggunakan ekstrak tumbuhan adalah memilih ekstrak tumbuhan, mencampur ekstrak tumbuhan menggunakan larutan garam, menyesuaikan pH, memanaskan larutan diantara 80-90°C lalu diaduk selama beberapa jam, sentrifug larutan, membasuh nanopartikel magnetit dengan air deionisasi, dan terakhir mengeringkan nanopartikel magnetit dalam oven dengan suhu sekitar 60°C.



Gambar 2. Metode green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ (Sonker *et al.*, 2021)



Gambar 3. Mekanisme pembentukan nanopartikel Fe₃O₄ (Ramesh *et al.*, 2018; Saif *et al.*, 2016)

Dalam penulisan di artikel ini, kami mengulas Kembali penggunaan green synthesis terhadap ekstrak biji jinten (*syzgium cumini* seed), ekstrak kulit delima (*punica granatum* rind), ekstrak bunga api-api putih (*avicennia marina* flower), ekstrak akar *chormolaena odorata*, ekstrak daun *thunbergia grandiflora*, ekstrak buah *couropita guianensis* aubl, dan ekstrak daun *morinaga oleifera*. Ketujuh ekstrak tanaman itu akan berperan sebagai agen pereduksi, yang akan mengubah Fe(III) menjadi Fe(II) menggunakan larutan garam Fe(III) seperti besi klorida (FeCl₃), dan besi nitrat (Fe(NO₃)₃). Menyesuaikan pH larutan di sekitar 9 menggunakan basa seperti natrium hidroksida NaOH, tujuan dari memanaskan larutan diantara 80-90°C demi menghasilkan reduksi Fe(III) dari Ion Fe (II) menggunakan ekstrak tumbuhan yang bereaksi dengan ion hidroksida hingga membentuk nanopartikel Fe₃O₄. Lalu sentrifug digunakan untuk memisahkan nanopartikel Fe₃O₄ dari bahan awal yang tidak bereaksi.

1.3. Mekanisme pembentukan Fe₃O₄ Nanopartikel

Fe₃O₄ nanopartikel dapat dibuat melalui beberapa metode, salah satu metode yang paling umum adalah metode kopresipitasi kimia. Metode ini melibatkan pengendapan senyawa logam besi (Fe) dan senyawa logam oksigen (O) dalam larutan yang sama. Proses ini melibatkan beberapa tahapan, antara lainnya adalah mempersiapkan larutan prekursor yang mengandung senyawa logam besi (FeCl₂ dan FeCl₃) dan senyawa logam oksigen (NaOH) disiapkan dalam larutan air atau larutan organik. Larutan prekursor akan melalui tahap pengadukan untuk memastikan homogenitas campuran. Di tengah proses pengadukan,

campur agen pengendap seperti NH₄OH atau NaOH kedalam larutan precursor tadi untuk mengendapkan partikel besi oksida. Larutan precursor akan mengalami proses pemisahan partikel, dimana partikel besi oksida akan dipisahkan dengan Teknik sentrifugasi atau pemisahan magnetic. Setelah partikel besi oksida terpisah, partikel tersebut akan melalui proses pencucian partikel dengan air murni dan pelarut organik, bertujuan untuk menghilangkan sisa-sisa larutan precursor dan agen pengendapnya. Proses Terakhir adalah pengeringan partikel, dalam proses ini partikel akan dikeringkan menggunakan oven atau alat pengering lainnya. Untuk sederhananya coba perhatikan diagram alir berikut ini.

2. Ekstraksi Tanaman (*Plant Extraction*)

2.1. Ekstraksi Biji Jinten (*Syzygium Cumini Seed*)

Sintesis hijau (green synthesis) adalah suatu pendekatan yang ramah lingkungan untuk menghasilkan nanopartikel dengan menggunakan bahan-bahan alami, seperti ekstrak tumbuhan, sebagai agen reduksi dan stabilisator. Berikut adalah green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak biji *Syzygium cumini* (biji jinten). Proses sintesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak biji *Syzygium cumini* dapat melibatkan langkah-langkah berikut (Venkateswarlu *et al.*, 2014):

- (1). **Persiapan Ekstrak Biji *Syzygium cumini***: Biji *Syzygium cumini* dihancurkan dan direndam dalam pelarut seperti air atau pelarut organik, seperti etanol, untuk mengekstrak senyawa-senyawa aktifnya. Metode ekstraksi yang umum digunakan adalah metode perendaman (maceration) atau ekstraksi menggunakan alat seperti Soxhlet.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄**: Dalam tahap ini, ekstrak biji *Syzygium cumini* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator untuk mengubah senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Ekstrak biji *Syzygium cumini* mengandung senyawa-senyawa yang memiliki sifat reduksi, seperti polifenol, flavonoid, atau asam organik. Penambahan ekstrak biji *Syzygium cumini* ke dalam larutan garam besi (biasanya larutan garam besi(II) atau besi(III)) menyebabkan reduksi senyawa besi dan pembentukan nanopartikel Fe₃O₄.
- (3). **Resep sintesis** (Venkateswarlu *et al.*, 2014): (1) Benih dikumpulkan, dibilas dengan air suling ganda untuk menghilangkan debu. Biji *S. cumini* dipotong kecil-kecil, dikeringkan pada suhu kamar selama 21 hari, bebas debu. Potongan kering digiling dengan lesung dan alu menjadi bubuk. 10 g serbuk kering dicampur dengan 100 ml air suling ganda dalam labu alas bulat 250 ml, direfluks selama 1 jam pada suhu 70°C hingga larutan encer berubah menjadi coklat kekuningan. Ekstrak yang dihasilkan didinginkan hingga suhu kamar, disaring dengan kain keju, dan disimpan pada suhu -4°C untuk digunakan di percobaan selanjutnya. (2) *Spherical magnetic nanoparticles* (SMNPs) Fe₃O₄ dibuat secara sederhana dan ramah lingkungan. 2,16 g FeCl₃.6H₂O dan 6,56 g natrium asetat dilarutkan dalam 40 ml ekstrak biji *S. cumini* baru. Larutan tersebut mengandung polisakarida dan molekul bio lainnya. Campuran tersebut diaduk kuat selama 2 jam pada suhu 65°C dalam labu alas bulat 100 ml. Setelah 2 jam, larutan berubah menjadi warna hitam homogen, menandakan terbentuknya Fe₃O₄ SMNPs. Larutan koloid didinginkan hingga suhu kamar dan produk hitam diisolasi dengan medan magnet luar. Produk tersebut dicuci tiga kali dengan etanol dan dikeringkan dalam oven vakum pada suhu 90°C semalam. Akhirnya, produk disimpan dalam botol untuk digunakan lebih lanjut. Ekstrak biji *S. (3) S. Cumini Seed* mengandung carbohydrates and polyphenols berperan sebagai agen pereduksi, natrium asetat bertindak sebagai agen penstabil elektrostatis dan juga dapat berfungsi sebagai ligan dan membentuk: (a) fase kompleksasi antara besi oksida asetat hidroksida hidrat Fe₂O(CH₃COO)(OH)₃.H₂O; (b) pembentukan Fe₂O₃+CH₃COOH (endapan warna coklat), dan (c) pembentukan SMNPs 2Fe₃O₄ + C₆H₁₂O₇. Karbohidrat diubah menjadi asam glukonika. Hal ini membuktikan peran gugus biofungsional (karbohidrat) untuk pembentukan SMNP Fe₃O₄.
- (4). **Karakterisasi Nanopartikel**: Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Teknik karakterisasi yang umum digunakan termasuk spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (5). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak biji *Syzygium cumini* dapat digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti bidang medis (diagnostik, pencitraan medis, terapi magnetik), bidang lingkungan (pengolahan air, deteksi polutan), atau bidang energi (pencatatan sel surya, bahan katoda dalam baterai).

2.2. Ekstraksi Kulit Delima (*Punica Granatum Rind*)

Sintesis hijau (green synthesis) merupakan metode yang ramah lingkungan untuk menghasilkan nanopartikel dengan menggunakan bahan-bahan alami, seperti ekstrak tumbuhan, sebagai agen reduksi dan stabilisator. Dalam konteks ini, kita akan menjelaskan green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak kulit *Punica granatum* (biji delima) Berikut adalah proses sintesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak kulit *Punica Granatum Rind* dapat melibatkan langkah-langkah berikut (Venkateswarlu *et al.*, 2019; Yusefi *et al.*, 2020):

- (1). **Persiapan Ekstrak Kulit *Punica granatum***: Kulit *Punica granatum* rind dihancurkan dan direndam dalam pelarut seperti air atau pelarut organik, seperti etanol, untuk mengekstrak senyawa-senyawa aktifnya. Metode ekstraksi yang umum digunakan adalah metode perendaman (maceration) atau ekstraksi menggunakan alat seperti Soxhlet.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄**: Dalam tahap ini, ekstrak kulit *Punica granatum* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator untuk mengubah senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Ekstrak kulit *Punica granatum* mengandung senyawa-senyawa yang memiliki sifat reduksi, seperti polifenol, flavonoid, atau asam organik. Penambahan ekstrak kulit *Punica granatum* ke dalam larutan garam besi (biasanya larutan garam besi(II) atau besi(III)) menyebabkan reduksi senyawa besi dan pembentukan nanopartikel Fe₃O₄.
- (3). **Resep sintesis**: (1) Kulit yang terkumpul dibilas dengan air suling ganda untuk menghilangkan debu. Kulit *P. Granatum* dikeringkan di tempat teduh pada suhu kamar selama sekitar 14 hari, bebas debu. Kulit kering dipotong kecil-kecil. 10 g potongan kering dicampur dengan 100 ml air suling ganda dalam labu alas bulat 250 ml, dan direfluks selama 1 jam pada suhu 70 °C hingga warna larutan berubah menjadi coklat. Ekstrak yang dihasilkan didinginkan hingga suhu kamar, disaring dengan kain keju, dan filtratnya disimpan pada suhu -4 °C untuk digunakan pada percobaan selanjutnya. (2) magnetic nanorods (MNRs) Fe₃O₄ disiapkan dengan metode sederhana dan ramah lingkungan. Dalam prosedur reaksi yang unik, 2,16 g FeCl₃·6H₂O dan 6,56 g natrium asetat dilarutkan dalam 40 ml larutan ekstrak kulit *P. Granatum* yang baru disiapkan. Campuran tersebut diaduk kuat selama 2 jam pada suhu 70°C dalam labu alas bulat 100 ml. Setelah 2 jam, larutan berubah menjadi warna hitam homogen, dan suhu campuran dinaikkan menjadi 120°C selama 10 jam. Produk hitam tersebut diisolasi dengan menerapkan medan magnet luar, dicuci tiga kali dengan etanol, dan dikeringkan dalam oven vakum pada suhu 90°C semalam. Akhirnya, produk disimpan dalam botol bersumbat untuk digunakan lebih lanjut (Yusefi *et al.*, 2020).
- (4). **Karakterisasi Nanopartikel**: Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Teknik karakterisasi yang umum digunakan termasuk spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (5). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak kulit *Punica granatum* dapat memiliki potensi aplikasi dalam berbagai bidang, termasuk bidang biomedis (pencitraan medis, pengiriman obat), bidang lingkungan (pengolahan air, deteksi polutan), atau bidang energi (pencatatan sel surya, bahan katoda dalam baterai).

2.3. Ekstraksi Bunga Api-Api Putih (*Avicennia Marina Flower*)

Sintesis hijau (green synthesis) nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak bunga *Avicennia marina* melibatkan penggunaan bahan-bahan alami sebagai agen reduksi dan stabilisator. *Avicennia marina*, juga dikenal sebagai mangrove putih, adalah sejenis tanaman yang tumbuh di daerah pesisir. Berikut adalah langkah-langkah umum yang terlibat dalam green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak bunga *Avicennia marina* (Karpagavinayagam and Vedhi, 2019a):

- (1). **Persiapan Ekstrak Bunga *Avicennia marina***: Bunga *Avicennia marina* dikumpulkan dan dibersihkan secara menyeluruh. Kemudian, ekstraksi senyawa-senyawa aktif dilakukan dengan merendam bunga dalam pelarut seperti air atau pelarut organik (seperti etanol) untuk mengekstrak senyawa-senyawa yang terkandung dalam bunga.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄**: Ekstrak bunga *Avicennia marina* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator dalam sintesis nanopartikel Fe₃O₄. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak bunga berperan dalam mengurangi senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Biasanya, larutan garam besi(II) atau besi(III) ditambahkan ke dalam ekstrak bunga *Avicennia marina*, dan reaksi reduksi terjadi untuk membentuk nanopartikel Fe₃O₄.

- (3). **Resep sintesis:** menggunakan bunga *avicennia marina* sebanyak 5 gram. Bunga *avicennia marina* akan dicuci dengan air keran dan air suling milipore dalam labu Erlenmeyer 500mL. Setelah dicuci, *avicennia marina* kemudian direbus selama 5 menit, lalu didinginkan dan disaring dengan kertas saring, filtrat kemudian di steril pada suhu 4°C, lalu menambahkan 80mL larutan besi klorida setetes demi setetes sembari diaduk konstan hingga 20mL ekstrak bunga *avicennia marina*. Campuran dari ekstrak *avicennia marina* dan larutan besi klorida kemudian di sentrifugasi, lalu dicuci dengan air milliopore agar kotoran yang terkandung didalamnya menghilang. Setelah bersih, campuran ekstrak *avicennia marina* dan larutan besi klorida disimpan dalam oven dengan udara panas vakum pada tekanan 15psi dengan 120°C selama 120 menit (Karpagavinayagam and Vedhi, 2019b). Adapun fungsi penggunaan udara panas vakum ialah menghindari perubahan reaksi yang diakibatkan oleh oksigen atau materi lain yang tidak terdefinisi.
- (4). **Karakterisasi Nanopartikel:** Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Metode karakterisasi yang umum digunakan meliputi spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (5). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak bunga *Avicennia marina* dapat memiliki berbagai aplikasi, termasuk di bidang biomedis (misalnya, pencitraan medis, pengiriman obat), lingkungan (misalnya, deteksi dan penghilangan logam berat dalam air), atau teknologi (misalnya, pengolahan air limbah, pemisahan dan pemurnian bahan kimia).

2.4. Ekstrak akar *Chromolaena Odorata*

Sintesis hijau (green synthesis) nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak akar *Chromolaena odorata* melibatkan penggunaan bahan-bahan alami sebagai agen reduksi dan stabilisator. *Chromolaena odorata*, juga dikenal sebagai rumput teki atau Siam weed, adalah tanaman yang sering ditemukan di daerah tropis. Berikut adalah langkah-langkah umum yang terlibat dalam green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak akar *Chromolaena odorata* (Nnadozie and Ajibade, 2020).

- (1). **Persiapan Ekstrak Akar *Chromolaena odorata*:** Akar *Chromolaena odorata* dikumpulkan dan dibersihkan dengan baik untuk menghilangkan kontaminan. Kemudian, akar dihancurkan menjadi serbuk halus dan direndam dalam pelarut seperti air atau pelarut organik (seperti etanol) untuk mengekstrak senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam akar.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄:** Ekstrak akar *Chromolaena odorata* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator dalam sintesis nanopartikel Fe₃O₄. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak akar berperan dalam mengurangi senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Biasanya, larutan garam besi(II) atau besi(III) ditambahkan ke dalam ekstrak akar *Chromolaena odorata*, dan reaksi reduksi terjadi untuk membentuk nanopartikel Fe₃O₄.
- (3). **Resep sintesis:** (1) Akar tanaman dicuci dengan air untuk menghilangkan kotoran dan dijemur pada suhu rata-rata 22°C ± 2°C selama 14 hari. Ekstraksi berbasis air dilakukan dengan menggunakan rasio 10% (b/v). Biasanya, 5 g *C. odorata* yang dihancurkan dan 50 mL air deionisasi dipanaskan pada suhu 85°C selama 2 jam dengan pengadukan terus menerus. Produk disentrifugasi pada 1500 rpm selama 10 menit; supernatan secara hati-hati dituang dan digunakan untuk sintesis nanopartikel. (2) Sintesis *C. odorata*/ Fe₃O₄-NP. 50 mL air deionisasi yang baru direbus digunakan untuk menyiapkan larutan Fe(II) dan Fe(III) dalam rasio mol 1:2 dan diaduk selama 30 menit. Sementara ini berlangsung, komponen fenolik tanaman yang baru diekstraksi dibasakan dengan amonia cair 28% hingga pH 13. Ekstrak basa dimasukkan ke dalam prekursor pengadukan pada 6mL/menit hingga maksimal 10 mL. Larutan diaduk selama 1 jam pada suhu 70°C untuk kopresipitasi lengkap kation yang diinginkan sementara nanopartikel dicuci beberapa kali dengan air deionisasi dan akhirnya dengan aseton dan dikeringkan dalam oven pada suhu 70°C selama 24 jam (Nnadozie and Ajibade, 2020).
- (4). **Karakterisasi Nanopartikel:** Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Metode karakterisasi yang umum digunakan meliputi spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (5). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak akar *Chromolaena odorata* dapat memiliki berbagai aplikasi, termasuk di bidang biomedis (misalnya, pengiriman obat, pencitraan medis), lingkungan (misalnya, deteksi dan penghilangan logam berat dalam air), atau teknologi (misalnya, pemrosesan air limbah, katalisis).

2.5. Ekstrak Daun *Thunbergia Grandiflora*

Sintesis hijau (green synthesis) nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak daun *Thunbergia grandiflora* melibatkan penggunaan bahan-bahan alami sebagai agen reduksi dan stabilisator. *Thunbergia grandiflora*, juga dikenal sebagai bunga langit-langit biru, adalah tanaman yang biasanya tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Berikut adalah langkah-langkah umum yang terlibat dalam green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak daun *Thunbergia grandiflora* (Pai *et al.*, 2021):

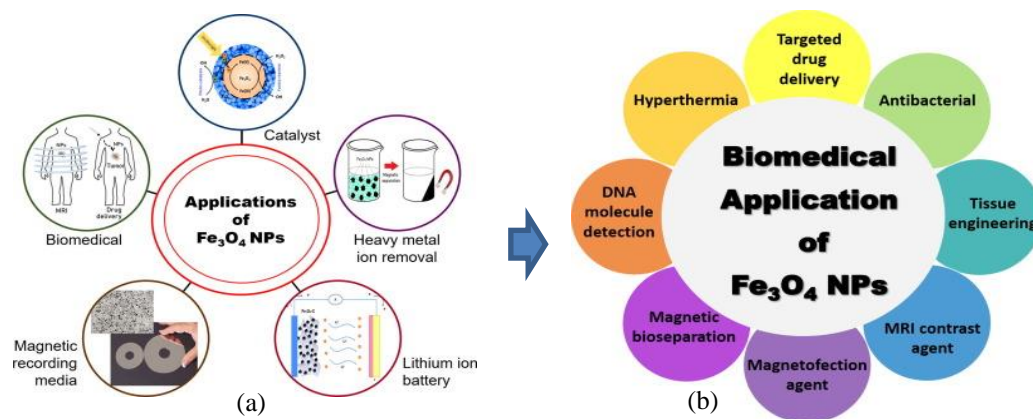
- (1). **Persiapan Ekstrak Daun *Thunbergia grandiflora*:** Daun *Thunbergia grandiflora* dikumpulkan dan dibersihkan secara menyeluruh untuk menghilangkan kotoran dan kontaminan. Kemudian, daun dihancurkan menjadi serbuk halus dan direndam dalam pelarut seperti air atau pelarut organik (seperti etanol) untuk mengekstrak senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam daun.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄:** Ekstrak daun *Thunbergia grandiflora* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator dalam sintesis nanopartikel Fe₃O₄. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun berperan dalam mengurangi senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Biasanya, larutan garam besi(II) atau besi(III) ditambahkan ke dalam ekstrak daun *Thunbergia grandiflora*, dan reaksi reduksi terjadi untuk membentuk nanopartikel Fe₃O₄.
- (3). **Karakterisasi Nanopartikel:** Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Metode karakterisasi yang umum digunakan meliputi spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (4). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak daun *Thunbergia grandiflora* dapat memiliki berbagai aplikasi, termasuk di bidang biomedis (misalnya, pencitraan medis, pengiriman obat), lingkungan (misalnya, deteksi dan penghilangan logam berat dalam air), atau teknologi (misalnya, pemrosesan air limbah, katalisis).

2.6. Ekstrak Buah *Couroupita Guianensis Aubl.*

Sintesis hijau (green synthesis) nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak buah *Couroupita guianensis Aubl.* melibatkan penggunaan bahan-bahan alami sebagai agen reduksi dan stabilisator. *Couroupita guianensis*, juga dikenal sebagai pohon kananga atau pohon mesjidi, adalah tanaman yang tumbuh di daerah tropis. Berikut adalah langkah-langkah umum yang terlibat dalam green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak buah *Couroupita guianensis*:

- (1). **Persiapan Ekstrak Buah *Couroupita guianensis*:** Buah *Couroupita guianensis* dikumpulkan dan dibersihkan secara menyeluruh untuk menghilangkan kotoran dan kontaminan. Kemudian, buah dihancurkan menjadi serbuk atau diekstraksi menggunakan pelarut seperti air atau pelarut organik (seperti etanol) untuk mengekstrak senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam buah.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄:** Ekstrak buah *Couroupita guianensis* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator dalam sintesis nanopartikel Fe₃O₄. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak buah berperan dalam mengurangi senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Biasanya, larutan garam besi(II) atau besi(III) ditambahkan ke dalam ekstrak buah *Couroupita guianensis*, dan reaksi reduksi terjadi untuk membentuk nanopartikel Fe₃O₄.
- (3). **Resep Sintesis:** Untuk mensintesis Fe₃O₄ NPs, sampel buah meriam dikumpulkan dan kulit luarnya dikerok, dipotong kecil-kecil, dan dikeringkan di bawah naungan selama 8-10 hari. Sampel buah kering digiling menjadi bubuk halus menggunakan blender dapur stainless steel listrik komersial, dan ekstrak disiapkan dengan metode decoction sederhana. 20 g bubuk buah yang diautoklaf dicampur dengan 400 ml air suling steril, direbus pada suhu 60°C selama 20 menit untuk mendapatkan ekstraksi maksimum. Ekstrak kemudian disaring menggunakan kertas saring Whatman no. 1 untuk menghilangkan kotoran, dan disimpan pada suhu 4°C untuk penelitian lebih lanjut. CG-Fe₃O₄ NPs disiapkan melalui metode kopresipitasi, dengan mencampur 0,1 M FeCl₃ 6H₂O dengan ekstrak *C. guianensis* -Fe₃O₄ dalam rasio 1:1 pada suhu kamar selama 30 menit. pH kemudian diatur menjadi 10,5 dengan larutan amonia 25%, dan campuran dipanaskan pada suhu 80°C selama 30 menit dengan pengadukan konstan menggunakan pengaduk magnet di atmosfer N₂. Akhirnya, endapan tersebut disentrifugasi pada 20.000 rpm selama 20 menit pada suhu 10°C, peletnya disuspensikan kembali dalam air bersih N₂, dicuci tiga kali, dan terakhir didispersikan dalam 5 ml air MilliQ. Selanjutnya, pelet tersebut dibekukan pada suhu -80°C dan diliofilisasi selama dua hari untuk mendapatkan bubuk magnetik halus yang digunakan dalam studi lebih lanjut (Sathishkumar *et al.*, 2018).

- (4). **Karakterisasi Nanopartikel:** Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Metode karakterisasi yang umum digunakan meliputi spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (5). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak buah *Couroupita guianensis* dapat memiliki berbagai aplikasi, termasuk di bidang biomedis (misalnya, pengiriman obat, pencitraan medis), lingkungan (misalnya, deteksi dan penghilangan logam berat dalam air), atau teknologi (misalnya, pemrosesan air limbah, katalisis).



Gambar 4. Aplikasi nanopartikel Fe₃O₄ untuk Biomedis (Yew *et al.*, 2016)

2.7. Ekstrak Daun *Moringa Oleifera*

Sintesis hijau (green synthesis) nanopartikel Fe₃O₄ (magnetit) dengan menggunakan ekstrak daun *Moringa oleifera* melibatkan penggunaan bahan-bahan alami sebagai agen reduksi dan stabilisator. *Moringa oleifera*, juga dikenal sebagai pohon kelor, adalah tanaman yang terkenal karena kandungan nutrisi dan sifat-sifatnya yang bermanfaat. Berikut adalah langkah-langkah umum yang terlibat dalam green synthesis nanopartikel Fe₃O₄ dengan ekstrak daun *Moringa Oleifera* (Kiwumulo *et al.*, 2022; Silveira *et al.*, 2018)

- (1). **Persiapan Ekstrak Daun *Moringa oleifera*:** Daun *Moringa oleifera* dikumpulkan dan dibersihkan dengan baik untuk menghilangkan kotoran dan kontaminan. Kemudian, daun dihancurkan menjadi serbuk halus dan direndam dalam pelarut seperti air atau pelarut organik (seperti etanol) untuk mengekstrak senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam daun.
- (2). **Sintesis Nanopartikel Fe₃O₄:** Ekstrak daun *Moringa oleifera* digunakan sebagai agen reduksi dan stabilisator dalam sintesis nanopartikel Fe₃O₄. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun berperan dalam mengurangi senyawa besi yang mudah teroksidasi menjadi nanopartikel Fe₃O₄. Biasanya, larutan garam besi(II) atau besi(III) ditambahkan ke dalam ekstrak daun *Moringa oleifera*, dan reaksi reduksi terjadi untuk membentuk nanopartikel Fe₃O₄.
- (3). **Resep Sintesis:** Ekstrak daun *Moringa oleifera* disiapkan dengan memanaskan campuran air daun hingga 80°C, dalam konsentrasi 60 gL⁻¹, selama 1 jam. Kemudian ekstrak disaring dengan vakum. Kemudian, larutan besi nitrat (III) 0,1 M ditambahkan ke dalam ekstrak daun kelor, dengan kemurnian 99,10% dalam perbandingan 1:2 (v/v) sambil diaduk. Itu mungkin untuk memvisualisasikan formasi NPs Fe₃O₄ segera dengan perubahan warna campuran, dari hijau menjadi hitam. Pemisahan NPs Fe₃O₄ pertama kali dilakukan dengan penguapan air pada suhu kamar, kemudian dengan pengeringan pada suhu 50°C dalam oven (Silveira *et al.*, 2018). Cara kedua: (1) Daun MO diambil dan dikeringkan pada suhu kamar selama 72 jam sesuai Gambar. 1. Kemudian, 30 g daun kering diukur menggunakan skala pengukuran sartorius (Max 5200, Jerman) dan ditumbuk dengan penggiling bubuk puncak perak (SC-1880) pada kecepatan putar 28.000 putaran per menit selama 5 menit. Serbuk kelor sebanyak 10 g dicampur dengan 100 ml air DI dalam labu Erlenmeyer dan dipanaskan pada suhu 80 °C dengan pengadukan menggunakan magnetic stirrer selama 1 jam pada kecepatan 200 putaran per menit. Setelah dipanaskan, larutan kelor dibiarkan mendingin selama 3 jam dan kemudian disaring menggunakan kapas dan filter nilon untuk mendapatkan larutan kelor yang halus. (2) Dibuat larutan Besi(III) klorida 0,6 M dengan mencampur besi Besi(III) klorida dengan 100 ml air DI dan dikocok hingga larut

sepenuhnya selama sekitar 15 menit. Larutan besi(III) klorida sebanyak 80 ml dicampur dengan 20 ml larutan MO untuk membentuk larutan MO-Fe₃Cl₄. Dalam sedikit penyimpangan dari protokol tersebut, larutan ini ditempatkan dalam penangas air pada suhu 60°C dan dibiarkan selama 4 jam untuk mengaktifkan fitokimia. Setelah itu, larutan ini didinginkan selama 2 jam pada suhu kamar dan disimpan dalam lemari es pada suhu 4 °C untuk digunakan di masa mendatang (Kiwumulo *et al.*, 2022).

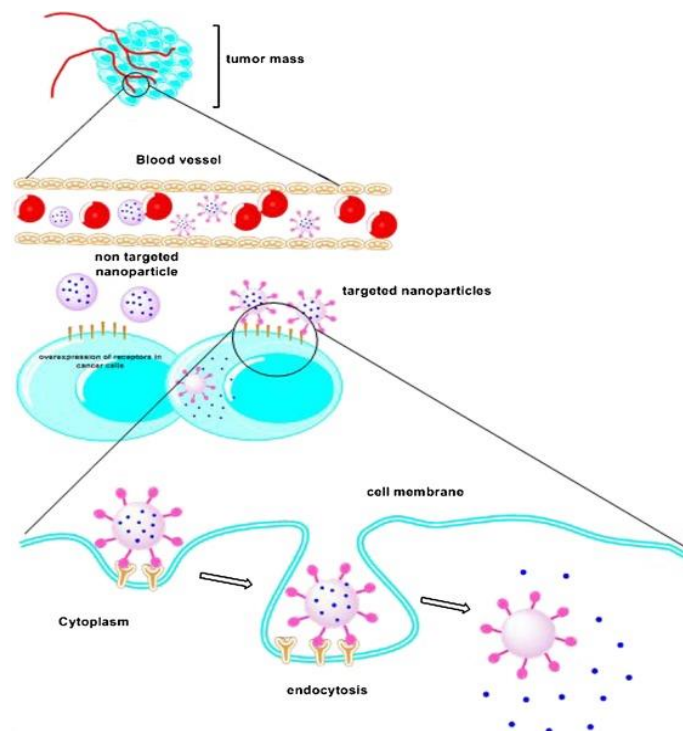
- (4). **Karakterisasi Nanopartikel:** Setelah sintesis, nanopartikel Fe₃O₄ yang dihasilkan perlu dikarakterisasi untuk memastikan struktur, ukuran, dan sifat-sifatnya. Metode karakterisasi yang umum digunakan meliputi spektroskopi UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR), difraksi sinar-X (XRD), mikroskopi elektron (SEM atau TEM), dan analisis termal (seperti termogravimetri atau analisis termal diferensial).
- (5). Nanopartikel Fe₃O₄ yang disintesis dengan ekstrak daun Moringa oleifera dapat memiliki berbagai aplikasi, termasuk di bidang biomedis (misalnya, pengiriman obat, pencitraan medis), lingkungan (misalnya, deteksi dan penghilangan logam berat dalam air), atau teknologi (misalnya, pemrosesan air limbah, katalisis).

Table 1. Examples of Fe₃O₄ NPs prepared using the Green Synthesis method

Plant Extract	Chemical Composition	Size		References
		Particles	Crystalline	
Ekstraksi Biji Jinten (<i>Syzygium cumini seed</i>)	Utamanya: carbohydrates and polyphenols	≈ 9-20 nm Spherical-like	≈26.66 nm. Spinel cubik FCC (JCPDS card no.74-0748))	(Venkateswarlu <i>et al.</i> , 2014)
Ekstraksi Kulit Delima (<i>Punica Granatum rind</i>)	Carboxyl acid, flavonoid, amino acid, amines, amides, alcohols, dan phenols.	≈ 20 nm (D), ≈ 200 nm (p/jg) Nanorods-shape	≈ 23-30 nm. cubic inverse spinel structure (JCPDS cardno.79-0416)	(Venkateswarlu <i>et al.</i> , 2019; Yusefi <i>et al.</i> , 2020)
Ekstraksi Bunga Api-Api Putih (<i>Avicennia marina flower</i>)	phenolic and flavonoid	≈30 nm, spherical shape	≈45 nm (FCC)	(Karpagavinayagam and Vedhi, 2019a)
Ekstrak akar <i>Chromolaena Odorata</i>	Phenolic, flavonoid	≈ 5.6–16.8 nm nm, spherical shape	≈15 nm (PDF No 65-3107)	(Nnadozie and Ajibade, 2020)
Ekstrak daun <i>Thunbergia Grandiflora</i> .	Alkaloid, fenol, iridoid glycosides, isounedoside, grandifloric acid, minyak atsiri	≈25 nm, Spherical shape	≈23 nm (JCPDS file number 19-0629)	(Pai <i>et al.</i> , 2021; Selvaraj <i>et al.</i> , 2020)
Ektrak buah <i>Couroupita Guianensis Aubl.</i>	alkaloids, glycosides, tannins, and flavonoids	≈7-80 nm spherical and polydispersed	≈7.2 nm (JCPDS File No.: 75-1610)	(Sathishkumar <i>et al.</i> , 2018)
Ekstrak daun <i>Moringa Oleifera</i>	isotiosianat dan glukosinolat, dan potensi untuk agen kemopreventif	≈<100 nm, spherical	≈7 nm- (JCPDS 87-1166)	(Kiwumulo <i>et al.</i> , 2022; Silveira <i>et al.</i> , 2018)

3. Biomedicine Application of Fe₃O₄ Nanoparticles

Berbagai sumber literatur, telah diketahui bahwa aplikasi nanopartikel Fe₃O₄ sangat banyak sekali; diantaranya pada bidang: industry untuk catalyst, lingkungan untuk heavy metal and ion removal, energy misalnya untuk lithium-ion battery, simpan data misalnya untuk magnetic recording dan media, dan pada bidang biomedis seperti yang diilustrasikan pada Gambar 4(a)(Yew *et al.*, 2020a). Jika dikaji lebih jauh aplikasi dalam bidang biomedis cakupannya sangat banyak sekali. Dari penelitian-penelitian sebelumnya, nanopartikel Fe₃O₄ telah dipelajari secara mendalam dalam bidan biomedis ini, diantaranya untuk: targeted drug delivery, Antibacterial, tissue engineering, MRI contrast agent, Magnetofection agent, magnetic bioseparation, DNA molecule detection dan hyperthermia, yang disajikan pada Gambar 4(b) (Yew *et al.*, 2020b).



Gambar 5. Mekanisme Penggunaan penargetan aktif dapat meningkatkan akumulasi nanopartikel (NP) di daerah tumor. Nanopartikel target aktif yang dikonjugasikan dengan ligan yang mengenali penanda tumor mampu mencapai daerah tumor dengan efisiensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan nanopartikel non-target. Nanopartikel target aktif kemudian akan diserap oleh sel tumor melalui proses endositosis (Bahrami *et al.*, 2017).

3.1 Targeted Drug delivery

Bedah, kemoterapi, radioterapi, dan terapi hormon adalah pendekatan terapi umum yang digunakan dalam pengobatan tumor. Namun, penargetan non-spesifik terhadap sel-sel kanker membuat pendekatan ini tidak efektif pada banyak pasien. Hal ini juga memaksa pemberian dosis obat yang tinggi untuk mencapai daerah tumor. Oleh karena itu, ada dua penghalang utama yang harus diatasi dalam mencapai efektivitas maksimum dalam pengiriman obat ke daerah tumor. Pertama, penghambatan pengiriman obat ke sel-sel non-kanker yang sehat, dan kedua, penghantaran obat langsung ke situs tumor. Penggunaan nanopartikel (NPs) telah diidentifikasi sebagai alat baru yang dapat mengirimkan obat ke dalam sel-sel tumor dengan kebocoran obat minimal ke sel normal. Menggabungkan NPs dengan ligan yang spesifik pada biomarker tumor kanker merupakan pendekatan terapeutik yang kuat dalam pengobatan penyakit kanker dengan efektivitas tinggi. Telah terbukti bahwa menggabungkan nanokarier dengan molekul-molekul seperti antibodi, peptida, aptamer nukleik, vitamin, dan karbohidrat dapat meningkatkan pengiriman obat yang ditargetkan secara efektif ke sel-sel kanker dan dengan demikian mengurangi pertumbuhan kanker. Dalam tinjauan ini, kita akan membahas tentang efektivitas pendekatan penargetan yang berbeda yang digunakan dalam pengiriman obat yang ditargetkan ke sel-sel ganas menggunakan NPs..(Bahrami *et al.*, 2017).

Drug delivery system (DDS) pada penargetan sel kanker memiliki mekanisme kerja yang kompleks dan bergantung pada strategi yang digunakan. Berikut adalah beberapa mekanisme umum yang digunakan dalam DDS untuk penargetan sel kanker:

- (1). Penargetan Pasif: Mekanisme ini memanfaatkan karakteristik tumor yang unik, seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah tumor (efek EPR) dan keberadaan mikroenvironment asam. Partikel penghantar obat yang berukuran kecil dapat menumpuk secara pasif di dalam tumor melalui efek EPR dan masuk ke dalam sel kanker. Penumpukan ini terjadi karena pembuluh darah tumor memiliki kebocoran yang lebih besar dan permukaan sel kanker yang memungkinkan partikel penghantar obat untuk menembus dengan lebih mudah.
- (2). Penargetan Aktif: Mekanisme ini melibatkan penggunaan targeting ligand atau antibodi yang dapat mengenali dan berikatan dengan reseptor yang terletak di permukaan sel kanker. Ligand atau antibodi ini terkonjugasi dengan partikel penghantar obat, sehingga memungkinkan penghantaran yang spesifik

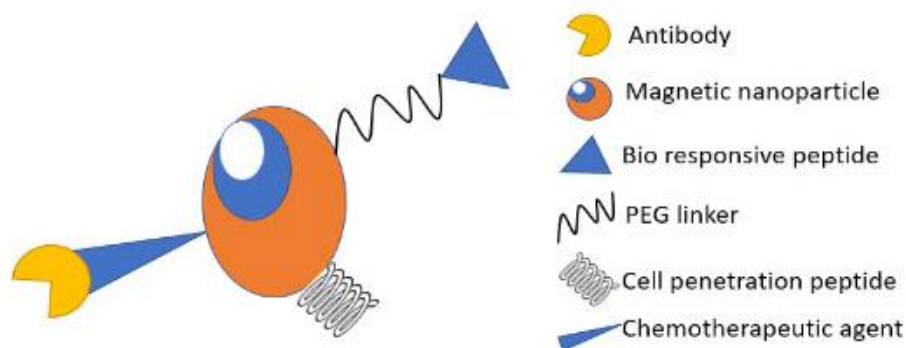
ke sel kanker. Setelah berikatan dengan reseptor, partikel penghantar obat dapat diinternalisasi ke dalam sel kanker melalui endositosis, sehingga obat dapat dilepaskan di dalam sel kanker.

- (3). Pelepasan Obat Terkendali: DDS juga dapat dirancang untuk melepaskan obat secara terkendali di dalam sel kanker. Sistem ini dapat menggunakan berbagai mekanisme, seperti respons pH, enzimatis, atau stimulus eksternal (seperti panas atau cahaya) untuk memicu pelepasan obat pada lokasi yang diinginkan. Hal ini memungkinkan pengiriman obat yang tepat waktu dan dosis yang terukur ke dalam sel kanker.

Dalam kombinasi dengan berbagai strategi penargetan dan mekanisme pelepasan obat, DDS pada penargetan sel kanker dapat meningkatkan akumulasi obat di dalam tumor, mengurangi toksisitas pada jaringan normal, dan meningkatkan efektivitas pengobatan.

Untuk mengidentifikasi sel-sel target, seperti sel kanker, sistem penargetan yang lebih khusus dibuat. Hal ini dapat dilakukan dengan menggabungkan ligan yang sesuai dengan nanopartikel, yang memiliki aktivitas ikatan khusus untuk sel target (Gambar 6). Selain itu, nanopartikel juga menawarkan permukaan tempat melekatkan beberapa agen terapeutik, meningkatkan konsentrasi agen terapeutik dan diagnostik di lokasi penyakit. Mengendalikan ukuran nanopartikel (>3-5 nm) juga dapat mengubah konsentrasi dan perilaku molekul aktif. Karena dapat mengendalikan ukuran partikel dan melapisi permukaannya dengan ligan yang "menyamar", mereka dapat menghindari sistem kekebalan tubuh dan beredar dalam sirkulasi untuk jangka waktu yang lebih lama.

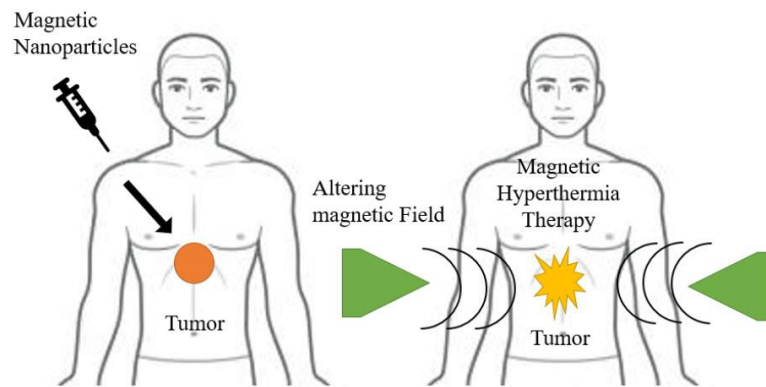
Melalui sirkulasi darah lokal atau sistemik, pengiriman obat/gen yang ditargetkan merujuk pada transfer obat/gen melalui nanokarier ke organ, jaringan, dan sel. Hal ini memungkinkan obat/gen untuk langsung bekerja pada lokasi penyakit yang dituju dan memiliki efek terapeutik. Dengan meningkatkan aktivitas molekuler terapeutik di tempat-tempat tertentu sambil mengurangi efek samping berbahaya di situs-situs yang sehat, metode pengiriman selektif ini menjaga efek sistemik tetap minimal.



Gambar 6. Diagram skematik yang menggambarkan fungsionalisasi nanopartikel magnetik dengan peptida responsif biologis, penghubung PEG, agen kemoterapi, antibodi, dan peptida yang dapat menembus sel (MODI *et al.*, 2023).

3.2 Teranostik Kanker

Nanobioteknologi dan biologi molekuler baru-baru ini muncul sebagai metode canggih dalam teranostik kanker. Sistem ini terutama melibatkan pembuatan nanopartikel (NP) yang disesuaikan dengan fitur multifungsional yang memecahkan kekurangan terapi dan diagnostik kanker tradisional (Gambar 7). Probe pencitraan nanoskala untuk deteksi awal kanker dan perkembangan kanker dapat dibuat menggunakan NP. Peningkatan infiltrasi dan retensi (*EPR: Electron Paramagnetic Resonance*) dari NP juga digunakan untuk mengangkut obat anticancer, gen, atau protein dengan efisien ke lokasi tumor yang ditargetkan. Meskipun menjadi hal yang menggembirakan, nanomaterial baru harus dikembangkan dengan cepat untuk memenuhi permintaan aplikasi teranostik kanker yang berkembang. Ini membuat MNPs menjadi pilihan yang sempurna untuk aplikasi seperti pengobatan hipertermia kanker, MRI, biosensor, dan administrasi obat yang ditargetkan karena kualitas fisikokimia yang khas dan karakteristik super magnetik mereka (MODI *et al.*, 2023)



Gambar 7. Therapy Cancer (MODI *et al.*, 2023)

Terapi hipertermia meningkatkan suhu jaringan yang terlokalisasi dengan menginduksi panas, menyebabkan ablasi termal permanen pada target patologis. Metode baru dalam pengobatan kanker yang disebut hipertermia magnetik menggunakan medan magnetik bolak-balik eksternal (AMF) untuk memanaskan suspensi MNP di dalam tubuh. Karena pH yang lebih rendah dan toleransi panas yang lebih sedikit dalam mikro lingkungan yang ganas, sel kanker lebih rentan terhadap hipertermia daripada sel normal.

Metode ini dianggap sebagai metode yang menjanjikan untuk pengobatan kanker karena menghasilkan panas histerik yang terlokalisasi dan menyebabkan pemanasan yang lebih sedikit pada jaringan sekitarnya. Kemampuan pengobatan hipertermia berbasis MNPs untuk menembus jaringan dalam secara tepat dan menargetkan sel kanker dengan presisi sambil melindungi kerusakan jaringan sehat merupakan manfaat terbesarnya. Pengobatan hipertermia berbasis MNPs memfasilitasi hipertermia intraseluler dengan secara langsung memanaskan sel kanker untuk tujuan terapeutik. Dengan melampirkan ligan yang ditargetkan ke sel pada MNPs untuk penargetan yang presisi, modalitas hipertermia intraseluler dapat ditingkatkan lebih lanjut. Efektivitas pengobatan kanker secara signifikan meningkat melalui pemanasan yang ditargetkan dan selektif ini (Jordan *et al.*, 1999).

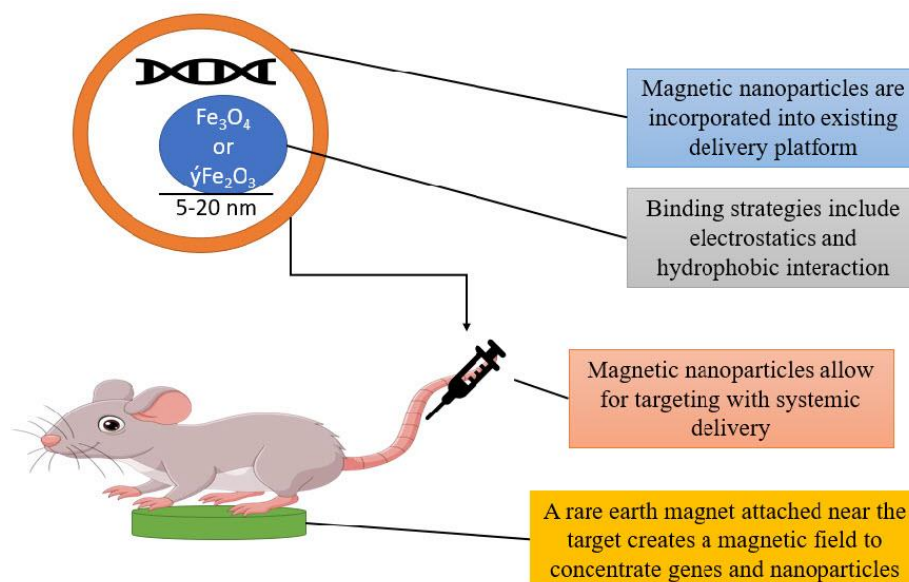
Manfaat-manfaat ini telah menyebabkan peralihan terapi hipertermia berbasis MNPs untuk eliminasi tumor dari penelitian laboratorium ke uji klinis. MNPs dapat digunakan untuk meningkatkan kemoterapi melalui hipertermia mediasi medan magnetik serta untuk administrasi obat dan pelepasan terkontrol saat terpapar medan eksternal. Partikel nanopartikel La_{0,7}Sr_{0,3}MnO₃ superparamagnetik (SPMNPs) difungsionalisasi dengan asam oleat-polietilena glikol (PEG) untuk membuat struktur misel polimer yang memiliki kapasitas muatan tinggi untuk obat anticancer doxorubicin (DOX), yang ditujukan untuk diangkut ke sel kanker. Menurut para penulis, SPMNPs tidak hanya meningkatkan pengiriman obat tetapi juga meningkatkan sel kanker melalui mekanisme sinergistik hipertermia magnetik. SPMNPs yang memuat obat meningkatkan efek kemoterapi setelah dipicu oleh AMF eksogen. Selain itu, dengan hanya mengubah frekuensi AMF, produksi panas dan pelepasan obat dapat dilihat untuk hipertermia/kemoterapi sinergistik (Banobre-López *et al.*, 2013; MODI *et al.*, 2023).

3.3 Terapi Genetik

Untuk memungkinkan ekspresi protein terencana dari gen yang diinginkan dalam tuan rumah atau sel tuan rumah yang sesuai, teknik pengiriman gen digunakan secara efektif untuk menghantarkan gen tersebut. Dalam magnetofeksi, gen tersebut terikat erat pada pembawa. Pembawa ini biasanya terdiri dari besi oksida magnetik yang dikapsul dalam polimer atau lapisan logam atau tersebar dalam matriks polimer seperti silika, polivinil alkohol (PVA), atau dekstran. Sistem pembawa yang tepat, seperti virosom, liposom kationik, dan nanopartikel, diperlukan untuk mengirimkan gen ke dalam sel dengan tujuan meningkatkan internalisasi sel dan melindungi molekul DNA dari degradasi enzimatik oleh nuklease, sehingga mendapatkan molekul asam nukleat berukuran besar.

Namun, ada harapan besar untuk menggunakan terapi gen dengan metode yang serupa dengan pengiriman obat. Metode ini harus dimodifikasi agar dapat mempertimbangkan ukuran dan muatan asam nukleat. Saat ini, terdapat tiga metode utama pengiriman gen yang digunakan: elektroporasi asam nukleat, transfeksi asam nukleat, dan vektor virus. Setiap sistem memiliki kinerja yang berbeda. Telah terbukti bahwa vektor virus dapat menghantarkan gen dengan sangat baik, tetapi mereka juga dapat memasukkan urutan

asam nukleat vektor virus ke dalam genom tuan rumah, yang dapat memiliki efek yang tidak diinginkan, seperti ekspresi gen berbahaya yang tidak sesuai. Miyashita dan koleganya menganjurkan penggunaan MNPs untuk meningkatkan kinerja vektor penyatuan sel untuk envelope virus hemagglutinin Jepang (HAJ-E). Mereka menemukan bahwa dengan menggunakan MNPs yang dilapisi protamin sulfat (PS) bersama dengan HAJ-E, transfeksi in vitro pada sel BHK21 meningkat bahkan dengan jumlah HAJ-E yang lebih sedikit dan tidak ada bukti toksisitas. Namun, permukaan luar partikel harus dimodifikasi terlebih dahulu agar molekul target dapat menempel dengan baik sehingga MNPs dapat berfungsi sebagai pembawa yang efektif untuk DNA atau obat farmasi (Gambar 8). Ada dua teknik yang dapat digunakan untuk melekatkan molekul pada permukaan partikel, yaitu menggunakan penghubung terpisah atau interaksi elektrostatik antara agen terapeutik dan permukaan partikel. Terdapat berbagai macam bahan yang dapat digunakan untuk melapisi MNPs, seperti polimer alami seperti protein dan karbohidrat, polimer organik sintetik seperti polietilen glikol, PVA, dan asam poli-L-laktat, serta emas. Dalam magnetofeksi in vitro, partikel sering dilapisi dengan polietilenimina (PEI), yang menggunakan interaksi muatan untuk memperbaiki DNA pada permukaan partikel (MODI *et al.*, 2023).



Gambar 8. Cathryn Mahi, Barry Byrne, dan timnya melapisi virus adeno-associated (AAV) yang mengungkapkan Green Fluorescent Protein (GFP) ke permukaan MNPs menggunakan penghubung heparin sulfat yang dapat terlepas dalam penelitian awal ini untuk menunjukkan pengiriman terarah DNA menggunakan MNPs (MODI *et al.*, 2023).

4. KESIMPULAN

Nanopartikel Fe₃O₄ telah dapat disintesis dengan metode Green synthesis dengan menggunakan berbagai bahan ekstraksi tanaman sebagai pendegradasi ion logam Fe²⁺ dan Fe³⁺ dari prekursoranya (FeCl₂ dan FeCl₃) sekaligus sebagai capping agent, diantaranya: biji jinten (*Syzygium cumini* seed), kulit delima (*Punica Granatum* rind), bunga api-api putih (*Avicennia marina* flower), akar *Chromolaena Odorata*, daun *Thunbergia Grandiflora*, buah *Couroupita Guianensis* Aubl., dan daun *Moringa Oleifera*. Profile partikel Fe₃O₄ hasil sintesis menunjukkan ukuran partikel ≈7-45 nm (fase kubik spinel), dan ukuran partikel ≈5.8-100 nm (bentuk spherical like) dan juga ada yang berbentuk nanorod (D≈20 nm dan L≈200 nm). Nanopartikel Fe₃O₄ sebagai material magnetic mempunyai prospek aplikasi yang sangat luas, termasuk dalam formasi komposit atau hibride. Untuk pengaplikasian pada bidang medik, terkhusus untuk *drug delivery system* (DDS) diantaranya adalah: (1) pengiriman obat yang ditargetkan (*targeted drug delivery*), DDS pada penargetan sel kanker dapat meningkatkan akumulasi obat di dalam tumor, mengurangi toksisitas pada jaringan normal dan meningkatkan efektivitas pengobatan; (2) teranostik kanker, ini sangat membantu dalam proses hyperthermia, superparamagnetic nanopartikel (SPMNPs) tidak hanya meningkatkan pengiriman obat tetapi juga meningkatkan sel kanker melalui mekanisme sinergistik hipertermia magnetik. SPMNPs memuat obat meningkatkan efek kemoterapi setelah dipicu oleh AMF eksogen; dan (3) terapi genetic, memiliki potensi besar dalam pengiriman obat, tetapi perlu dimodifikasi untuk mempertimbangkan ukuran dan muatan asam nukleat. Metode pengiriman gen yang umum digunakan meliputi elektroporasi, transfeksi, dan vektor virus.

Vektor virus memiliki efisiensi pengiriman yang baik, tetapi juga berpotensi menyisipkan urutan asam nukleat ke genom tuan rumah dengan efek yang tidak diinginkan. Penggunaan nanopartikel magnetik (MNPs) dapat meningkatkan kinerja vektor penyatuan sel dan transfeksi *in vitro*. MNPs yang dilapisi dengan protamin sulfat (PS) telah terbukti efektif dan tidak toksik dalam meningkatkan transfeksi dengan jumlah vektor virus yang lebih sedikit. Permukaan MNPs perlu dimodifikasi untuk memungkinkan molekul target menempel dengan baik. Berbagai bahan dapat digunakan untuk melapisi MNPs, termasuk polimer alami, polimer organik sintetik, dan emas. Dalam magnetofeksi *in vitro*, polietilenimina (PEI) sering digunakan untuk memperbaiki DNA pada permukaan partikel dengan interaksi muatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., Jadidi-Niaragh, F., 2017. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunology Letters* 190, 64–83. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.015>
- Banobre-López, M., Teijeiro, A., Rivas, J., 2013. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 18, 397–400. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.09.011>
- Cai, Y., Shen, Y., Xie, A., Li, S., Wang, X., 2010. Green synthesis of soya bean sprouts-mediated superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 322, 2938–2943. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2010.05.009>
- Colino, C., Millán, C., Lanao, J., 2018. Nanoparticles for Signaling in Biodiagnosis and Treatment of Infectious Diseases. *IJMS* 19, 1627. <https://doi.org/10.3390/ijms19061627>
- Ding, J., Venkatesan, R., Zhai, Z., Muhammad, W., Nakkala, J.R., Gao, C., 2020. Micro- and nanoparticles-based immunoregulation of macrophages for tissue repair and regeneration. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 192, 111075. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111075>
- Fu, R., Zhong, X., Xiao, C., Lin, J., Guan, Y., Tian, Y., Zhou, Z., Tan, G., Hu, H., Zhou, L., Ning, C., 2023. A stretchable, biocompatible, and self-powered hydrogel multichannel wireless sensor system based on piezoelectric barium titanate nanoparticles for health monitoring. *Nano Energy* 114, 108617. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2023.108617>
- Gong, T., Zhang, H., Huang, W., Mao, L., Ke, Y., Gao, M., Yu, B., 2018. Highly responsive flexible strain sensor using polystyrene nanoparticle doped reduced graphene oxide for human health monitoring. *Carbon* 140, 286–295. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2018.09.007>
- Jeun, M., Lee, S., Kyeong Kang, J., Tomitaka, A., Wook Kang, K., Il Kim, Y., Takemura, Y., Chung, K.-W., Kwak, J., Bae, S., 2012. Physical limits of pure superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for a local hyperthermia agent in nanomedicine. *Applied Physics Letters* 100, 092406. <https://doi.org/10.1063/1.3689751>
- Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fähling, H., Roland Felix, 1999. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 201, 413–419. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(99\)00088-8](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(99)00088-8)
- Karpagavinayagam, P., Vedhi, C., 2019a. Green synthesis of iron oxide nanoparticles using *Avicennia marina* flower extract. *Vacuum* 160, 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2018.11.043>
- Karpagavinayagam, P., Vedhi, C., 2019b. Green synthesis of iron oxide nanoparticles using *Avicennia marina* flower extract. *Vacuum* 160, 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2018.11.043>
- Kingsley, J.D., Dou, H., Morehead, J., Rabinow, B., Gendelman, H.E., Destache, C.J., 2006. Nanotechnology: A Focus on Nanoparticles as a Drug Delivery System. *Jrnl Neuroimmune Pharm* 1, 340–350. <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9032-4>
- Kiwumulo, H.F., Muwonge, H., Ibingira, C., Lubwama, M., Kirabira, J.B., Ssekitoleko, R.T., 2022. Green synthesis and characterization of iron-oxide nanoparticles using *Moringa oleifera*: a potential protocol for use in low and middle income countries. *BMC Res Notes* 15, 149. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06039-7>
- Li, H., Zhang, Y., Wang, L., Tian, J., Sun, X., 2011. Nucleic acid detection using carbon nanoparticles as a fluorescent sensing platform. *Chem. Commun.* 47, 961–963. <https://doi.org/10.1039/C0CC04326E>
- Lin, M., Pei, H., Yang, F., Fan, C., Zuo, X., 2013. Applications of Gold Nanoparticles in the Detection and Identification of Infectious Diseases and Biothreats. *Adv. Mater.* 25, 3490–3496. <https://doi.org/10.1002/adma.201301333>

- Masykuroh, A., Nurulita, N.N., 2021. Potensi Ekstrak Kulit Jeruk Kunci (*Citrus microcarpa Bunge*) Sebagai Bioreduktor Dalam Sintesis Nanopartikel Perak. *Bioma* 7, 12–20. <https://doi.org/10.20956/bioma.v7i1.18258>
- Meddahi-Pellé, A., Legrand, A., Marcellan, A., Louedec, L., Letourneur, D., Leibler, L., 2014. Organ Repair, Hemostasis, and In Vivo Bonding of Medical Devices by Aqueous Solutions of Nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 6369–6373. <https://doi.org/10.1002/anie.201401043>
- MODI, C., MODI, V., RAY, S., NARIYA, I., GADHVI, V., 2023. A Review of Magnetic Nanoparticles In Targeted Drug Delivery. *Pharmatutor: Pharmacy Infopedia* 11, 1–18.
- Ni, S., Wang, X., Zhou, G., Yang, F., Wang, J., Wang, Q., He, D., 2009. Hydrothermal synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles and its application in lithium ion battery. *Materials Letters* 63, 2701–2703. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2009.09.047>
- Nnadozie, E.C., Ajibade, P.A., 2020. Green synthesis and characterization of magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles using *Chromolaena odorata* root extract for smart nanocomposite. *Materials Letters* 263, 127145. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127145>
- Nursanti, A.M., Syafira, A., Priyono, P., 2022. Studi Literatur: Perkembangan Nanomaterial. *Berkala Fisika* 25, 111–121.
- Pai, S., Kini, S.M., Narasimhan, M.K., Pugazhendhi, A., Selvaraj, R., 2021. Structural characterization and adsorptive ability of green synthesized Fe₃O₄ nanoparticles to remove Acid blue 113 dye. *Surfaces and Interfaces* 23. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2021.100947>
- Parveen, K., Banse, V., Ledwani, L., 2016. Green synthesis of nanoparticles: Their advantages and disadvantages. Presented at the 5TH National Conference On Thermophysical Properties: (NCTP-09), Baroda (India), p. 020048. <https://doi.org/10.1063/1.4945168>
- Ramesh, A. V., Rama Devi, D., Mohan Botsa, S., Basavaiah, K., 2018. Facile green synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles using aqueous leaf extract of *Zanthoxylum armatum* DC. for efficient adsorption of methylene blue. *Journal of Asian Ceramic Societies* 6, 145–155. <https://doi.org/10.1080/21870764.2018.1459335>
- Saif, S., Tahir, A., Chen, Y., 2016. Green Synthesis of Iron Nanoparticles and Their Environmental Applications and Implications. *Nanomaterials* 6, 209. <https://doi.org/10.3390/nano6110209>
- Sathishkumar, G., Logeshwaran, V., Sarathbabu, S., Jha, P.K., Jeyaraj, M., Rajkuberan, C., Senthilkumar, N., Sivaramakrishnan, S., 2018. Green synthesis of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles using *Couroupita guianensis* Aubl. fruit extract for their antibacterial and cytotoxicity activities. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 46, 589–598. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1332635>
- Selvaraj, M., Hai, A., Banat, F., Haija, M.A., 2020. Application and prospects of carbon nanostructured materials in water treatment: A review. *Journal of Water Process Engineering* 33, 100996. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100996>
- Shih, C.-C., Chiu, Y.-C., Lee, W.-Y., Chen, J.-Y., Chen, W.-C., 2015. Conjugated Polymer Nanoparticles as Nano Floating Gate Electrets for High Performance Nonvolatile Organic Transistor Memory Devices. *Adv. Funct. Mater.* 25, 1511–1519. <https://doi.org/10.1002/adfm.201404329>
- Silveira, C., Shimabuku, Q.L., Fernandes Silva, M., Bergamasco, R., 2018. Iron-oxide nanoparticles by the green synthesis method using *Moringa oleifera* leaf extract for fluoride removal. *Environmental Technology* 39, 2926–2936. <https://doi.org/10.1080/09593330.2017.1369582>
- Soni, V., Raizada, P., Singh, P., Cuong, H.N., S, R., Saini, A., Saini, R.V., Le, Q.V., Nadda, A.K., Le, T.-T., Nguyen, V.-H., 2021. Sustainable and green trends in using plant extracts for the synthesis of biogenic metal nanoparticles toward environmental and pharmaceutical advances: A review. *Environmental Research* 202, 111622. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111622>
- Sonker, M., Bajpai, S., Khan, M.A., Yu, X., Tiwary, S.K., Shreyash, N., 2021. Review of Recent Advances and Their Improvement in the Effectiveness of Hydrogel-Based Targeted Drug Delivery: A Hope for Treating Cancer. *ACS Appl. Bio Mater.* 4, 8080–8109. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00857>
- Sung Lee, J., Myung Cha, J., Young Yoon, H., Lee, J.-K., Keun Kim, Y., 2015. Magnetic multi-granule nanoclusters: A model system that exhibits universal size effect of magnetic coercivity. *Sci Rep* 5, 12135. <https://doi.org/10.1038/srep12135>
- Tang, L., Cheng, J., 2013. Nonporous silica nanoparticles for nanomedicine application. *Nano Today* 8, 290–312. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2013.04.007>
- Tang, S.C.N., Lo, I.M.C., 2013. Magnetic nanoparticles: Essential factors for sustainable environmental applications. *Water Research* 47, 2613–2632. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.02.039>

- Venkateswarlu, S., Kumar, B.N., Prathima, B., SubbaRao, Y., Jyothi, N.V.V., 2019. A novel green synthesis of Fe₃O₄ magnetic nanorods using Punica Granatum rind extract and its application for removal of Pb(II) from aqueous environment. *Arabian Journal of Chemistry* 12, 588–596. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.006>
- Venkateswarlu, S., Natesh Kumar, B., Prasad, C.H., Venkateswarlu, P., Jyothi, N.V.V., 2014. Bio-inspired green synthesis of Fe₃O₄ spherical magnetic nanoparticles using Syzygium cumini seed extract. *Physica B: Condensed Matter* 449, 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2014.04.031>
- Wei, H., Li, B., Li, J., Wang, E., Dong, S., 2007. Simple and sensitive aptamer-based colorimetric sensing of protein using unmodified gold nanoparticle probes. *Chem. Commun.* 3735. <https://doi.org/10.1039/b707642h>
- Yew, Y.P., Shameli, K., Miyake, M., Ahmad Khairudin, N.B.B., Mohamad, S.E.B., Naiki, T., Lee, K.X., 2020a. Green biosynthesis of superparamagnetic magnetite Fe₃O₄ nanoparticles and biomedical applications in targeted anticancer drug delivery system: A review. *Arabian Journal of Chemistry* 13, 2287–2308. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.04.013>
- Yew, Y.P., Shameli, K., Miyake, M., Ahmad Khairudin, N.B.B., Mohamad, S.E.B., Naiki, T., Lee, K.X., 2020b. Green biosynthesis of superparamagnetic magnetite Fe₃O₄ nanoparticles and biomedical applications in targeted anticancer drug delivery system: A review. *Arabian Journal of Chemistry* 13, 2287–2308. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.04.013>
- Yew, Y.P., Shameli, K., Miyake, M., Kuwano, N., Bt Ahmad Khairudin, N.B., Bt Mohamad, S.E., Lee, K.X., 2016. Green Synthesis of Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles Using Seaweed (*Kappaphycus alvarezii*) Extract. *Nanoscale Res Lett* 11, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1498-2>
- Yusefi, M., Shameli, K., Ali, R.R., Pang, S.-W., Teow, S.-Y., 2020. Evaluating Anticancer Activity of Plant-Mediated Synthesized Iron Oxide Nanoparticles Using Punica Granatum Fruit Peel Extract. *Journal of Molecular Structure* 1204, 127539. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127539>
- Zeng, S., Yong, K.-T., Roy, I., Dinh, X.-Q., Yu, X., Luan, F., 2011. A Review on Functionalized Gold Nanoparticles for Biosensing Applications. *Plasmonics* 6, 491–506. <https://doi.org/10.1007/s11468-011-9228-1>
- Zhang, J.-Y., Liu, L.-M., Su, Y.-J., Gao, X., Liu, C.-H., Liu, J., Dong, B., Wang, S.-D., 2015. Synergistic effect in organic field-effect transistor nonvolatile memory utilizing bimetal nanoparticles as nano-floating-gate. *Organic Electronics* 25, 324–328. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2015.07.011>
- Zhao, J., Yang, B., Zheng, Z., Yang, J., Yang, Z., Zhang, P., Ren, W., Yan, X., 2014. Facile Preparation of One-Dimensional Wrapping Structure: Graphene Nanoscroll-Wrapped of Fe₃O₄ Nanoparticles and Its Application for Lithium-Ion Battery. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 6, 9890–9896. <https://doi.org/10.1021/am502574j>
- Zheludkevich, M.L., Tedim, J., Ferreira, M.G.S., 2012. “Smart” coatings for active corrosion protection based on multi-functional micro and nanocontainers. *Electrochimica Acta* 82, 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.04.095>