



Review: Sintesis Dan Karakterisasi Nanopartikel Emas (AuNP) Serta Konjugasi AuNP Dengan DNA Dalam Aplikasi Biosensor Elektrokimia



Egista Istioka Fazrin, Annisa Ilma Naviardianti, Santhy Wyantuti, Shabarni Gaffar, Yeni Wahyuni Hartati*

Department Kimia, FMIPA, Universitas Padjadjaran

*Email: yeni.w.hartati@unpad.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.33369/pendipa.4.2.21-39>

ABSTRACT

The use of gold nanoparticles (AuNP) is an appropriate one in the development of biosensors because it has a unique, strong adsorption, high biocompatibility, and large surface area. AuNPs can be synthesized by various methods with the same synthesis principle by reducing Au^{3+} to Au. This review explains the various methods of AuNP synthesis and their characteristics, the interaction of AuNP with biomolecules including DNA, and the application of AuNP-DNA bioconjugates in biosensors. Several applications of AuNP-DNA bioconjugates as electrochemical biosensors in the past two years are proposed in this review.

Keywords: AuNP, AuNP-DNA bioconjugate, electrochemical biosensor.

[ABSTRAK] Penggunaan nanopartikel emas (AuNP) merupakan suatu pendekatan yang tepat dalam pengembangan biosensor karena memiliki karakteristik unik, adsorpsi yang kuat, biokompatibilitas tinggi, dan luas permukaan yang besar. Dalam perkembangannya AuNP dapat disintesis dengan berbagai macam metode dengan prinsip sintesis yang sama yaitu dengan mereduksi ion logam Au^{3+} menjadi Au. Ulasan ini menjelaskan berbagai metode sintesis AuNP dan karakterisasinya, mekanisme interaksi AuNP dengan biomolekul termasuk DNA, dan aplikasi biokonjugat AuNP-DNA dalam biosensor. Beberapa aplikasi biokonjugat AuNP-DNA sebagai biosensor elektrokimia dalam dua tahun terakhir ini dilaporkan dalam ulasan ini.

Kata kunci: AuNP, biokonjugat AuNP-DNA, biosensor elektrokimia.

1. PENDAHULUAN

Penggunaan nanopartikel merupakan salah satu pendekatan yang tepat dalam pengembangan biosensor. Nanopartikel adalah suatu partikel logam maupun polimer dalam ukuran skala 1-100 nm. Fungsi nanopartikel dalam biosensor adalah untuk meningkatkan amobilisasi biomolekul, katalis reaksi elektrokimia, pelabelan molekul dan meningkatkan transfer elektron (Pingarrón *et al.*, 2008). Terdapat beberapa jenis nanopartikel logam mulia yang digunakan dalam aplikasi biosensor namun AuNP memiliki fitur yang cocok dalam meningkatkan sensitifitas dan selektifitas dari biosensor karena memiliki biokompatibilitas, sifat optik, elektronik,

produksi dan modifikasinya yang relatif sederhana (Biju, 2014).

Karena memiliki banyak kelebihan, penggunaan AuNP dari tahun ke tahun semakin meningkat. Hal ini membuat metode sintesis AuNP pun beragam dan terus mengalami modifikasi untuk menghasilkan suatu AuNP yang stabil. Untuk mengetahui suatu partikel telah berhasil disintesis atau tidak maka dilakukan karakterisasi. Karakterisasi AuNP bertujuan untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dan morfologinya dimana dalam nanopartikel kedua parameter tersebut sangatlah penting dalam karakterisasi nanopartikel. AuNP dapat dikarakterisasi dengan menggunakan Spektroskopi UV-VIS, *Transmission Electron*

Microscopy (TEM), *Scanning Electron Microscopy* (SEM).

Kemampuan AuNP dalam berinteraksi dengan sel telah mendorong para peneliti untuk mengkonjugasikan berbagai senyawa dan makromolekul biologis dalam upaya meningkatkan fungsionalitas karena AuNP berpotensi dapat menstabilkan dan melindungi DNA, Aptamer, RNA, dan konjugat lain. Konjugasi AuNP dengan makromolekul biologis disebut dengan Biokonjugat (DeLong *et al.*, 2010). Konjugasi DNA dengan AuNP memiliki peran penting dalam biosensing karena memiliki sifat optik yang sangat baik dari AuNP dan fungsi pengenalan molekul DNA. Dalam biosensor berbasis elektrokimia, penambahan biokonjugat merupakan suatu upaya yang tepat karena dapat meningkatkan sensitivitas, batas deteksi yang rendah serta uji deteksinya berlangsung cepat dan sederhana (Emami *et al.*, 2014). Pada *review* ini dijelaskan mengenai penggunaan AuNP yang dikonjugasikan dengan DNA, sintesis dan karakterisasi AuNP, dan aplikasinya terhadap biosensor elektrokimia dalam dua tahun terakhir.

2. SINTESIS DAN KARAKTERISASI AuNP

AuNP merupakan material berukuran kecil, tetapi ketersediannya dalam jumlah besar menjadi penting karena banyak diperlukan untuk aplikasi komersial dan industri (Baer, 2013). Keadaan oksidasi emas meliputi Au^{+1} (aurous), Au^{+3} (*auric*/aurat), dan yang tidak teroksidasi adalah Au^0 . Au^0 adalah kondisi akhir yang diinginkan untuk nanopartikel. Jadi, langkah utama yang melibatkan sintesis AuNP adalah mereduksi Au^{+1} atau Au^{+3} menjadi Au^0 dengan menambahkan donor elektron (agen reduksi) dalam reaksi. Prekursor pilihan bagi sebagian besar peneliti adalah asam kloroaurat, $H AuCl_4$ dengan emas dalam tingkat oksidasi Au^{+3} (Baer, 2013).

Menurut Zeng *et al* sintesis AuNP pertama kali dilakukan oleh Turkevich pada tahun 1951 dimana metode tersebut paling umum digunakan. Pada metode ini, Pendekatan umum dalam pembuatan larutan emas koloid adalah sintesis partikel dari garam emas ($H AuCl_4$) menggunakan zat pereduksi. Penggunaan natrium sitrat menghasilkan larutan koloid yang memiliki stabilitas yang sangat baik dan ukuran partikel

dengan diameter 20 nm. Dalam metode ini, larutan $H AuCl_4$ dipanaskan kemudian ditambahkan trisodium sitrat dihidrat dengan cepat di bawah pengadukan yang kuat. Setelah beberapa menit, warna larutan berubah dari kuning muda menjadi merah anggur. Dalam teknik ini, ion sitrat berfungsi sebagai agen penstabil dan pereduksi dan menghasilkan AuNP yang memiliki ukuran sekitar 22 nm (Hu *et al.*, 2006, Turkevich *et al.*, 1951). Beberapa penelitian menggunakan metode Turkevich untuk mensintesis AuNP diantaranya: Kimling *et al* mengatakan konsentrasi sitrat yang tinggi lebih cepat menstabilkan AuNP dengan ukuran yang lebih kecil, sementara konsentrasi sitrat yang kecil akan menyebabkan agregasi partikel-partikel kecil menjadi partikel yang lebih besar. Babaei *et al* menggunakan metode “inversed Turkevich” dalam penelitiannya. Menurutnya, metode tersebut dapat digunakan sebagai metode sederhana untuk mensintesis AuNP ukuran besar hingga 51 nm dengan monodispersitas tinggi dalam satu langkah. Zhang *et al* menyiapkan AuNP berair, dengan menambahkan 4 mL natrium sitrat 1% menjadi 100 mL larutan $H AuCl_4$ mendidih 0,01%. Campuran diaduk sampai warna anggur merah tua diperoleh, menunjukkan pembentukan suspensi AuNP dengan ukuran 10 nm.

Brust-Schiffrin pada tahun 1994 mengembangkan metode Turkevich yang selanjutnya dinamakan dengan metode Brust-Schiffrin. Metode ini memiliki pendekatan yang mudah untuk sintesis AuNP agar stabil secara termal dengan ukuran yang dapat dikontrol dan kemampuan disperse yang rendah. Dalam teknik ini, $AuCl_4^-$ dipindahkan ke fase toluena dari larutan berair menggunakan tetraoctylammonium bromide (TOAB) sebagai agen transfer fase, dan direduksi oleh $NaBH_4$, dengan adanya dodecanethiol. Penambahan zat pereduksi menyebabkan perubahan warna fase organik, dari jingga ke coklat tua yang menunjukkan AuNPs telah terbentuk (Hu *et al.*, 2006, Turkevich *et al.*, 1951).

Shon *et al* (2009) menggunakan metode Brust-Schiff rin dalam penelitiannya yaitu 0,39 g (1,0 mM) $H AuCl_4$ dilarutkan dalam 40 mL H_2O nanopure dan 1,09 g (2,0 mM) TOAB dalam 160 mL toluena ditambahkan ke dalam labu reaksi.

Campuran reaksi diaduk selama 10 menit sebelum penambahan 0,38 g (10 mM) NaBH₄. Solusi yang dihasilkan mengandung TOAB-AuNPs dengan 3,4 nm menunjukkan warna ungu / merah yang kuat. Kim *et al* menambahkan 120 mL larutan HAuCl₄ (1,6 g, 4,0 mM) ke TOAB (5,5 g, 10,0 mM) yang dilarutkan dalam toluena (240 mL) dan diaduk selama 2 menit. Chlorobenzenemethanethiol (0,32 g, 2,0 mM) dilarutkan dalam toluena ditambahkan diikuti oleh natrium borohidrida (0,8 g) dalam air (50 mL). Larutan campuran diaduk selama 3 jam, fase toluena dipisahkan dan volume larutan dikurangi menjadi 30 mL. Produk kotor diendapkan menjadi metanol (500 mL), dan kemudian disaring dan dicuci dengan metanol (400 mL). Ukuran partikel akhir adalah antara 3 dan 4 nm.

Sintesis AuNP secara elektrokimia pertama kali dipelajari oleh Reetz *et al* pada tahun 1994 (Hu *et al.*, 2006, Turkevich *et al.*, 1951). Dalam penelitiannya menunjukkan bahwa skala nano ukuran partikel logam transisi dapat diatur secara elektrokimia menggunakan garam tetra alkil amonium sebagai stabilisator kluster logam dalam media yang tidak mengandung air. AuNP pada permukaan karbon multi-dinding nanotube dengan elektroda karbon kaca dapat disiapkan menggunakan teknik sintesis elektrokimia (Song *et al.*, 2013). AuNP dibuat secara elektrokimia menggunakan sel dua elektroda sederhana, dengan oksidasi anoda dan reduksi katoda (Herizchi *et al.*, 2016).

Metode yang umum juga untuk sintesis AuNP adalah metode kimia. Pada metode ini, AuNP dapat disintesis melalui proses reduksi kimia dengan menggunakan agen pereduksi seperti borohidrida, aminoboran, formaldehida, hidrazin, hidroksilamin, poliol, asam sitrat dan oksalat, gula, hidrogen peroksida, karbon monoksida, tes sulfi, hidrogen, asetilena. Selain dengan agen pereduksi dapat juga dilakukan stabilisasi menggunakan suatu zat, misalnya trisodium sitrat dihidrat, ligan belerang (khususnya tiolat), ligan fosfor, ligan berbasis oksigen, ligan berbasis nitrogen (termasuk senyawa heterosiklik), dendrimer, polimer dan surfaktan (khususnya, cetyltrimethylammonium

bromide) (CTAB). Untuk menghindari agregasi partikel, beberapa jenis zat penstabil biasanya ditambahkan (Zhao *et al.*, 2013) (Herizchi *et al.*, 2016). Secara garis besar sintesis nanopartikel dilakukan dengan metode top-down (fisika) dan metode bottom-up (kimia). Pada metode top-down padatan logam dibuat menjadi ukuran nano secara mekanik, sedangkan dengan metode bottom-up, logam dilarutkan dengan agen pereduksi dan penstabil untuk merubahnya ke dalam bentuk nano (Khairurrijal dan Mikrajuddin, 2009). Tetapi, metode-metode tersebut memiliki banyak masalah yang mencakup penggunaan pelarut yang beracun, limbah yang berbahaya dan konsumsi energi yang tinggi (Thakkar *et al*, 2011). Metode *green synthesis* yang menggunakan ekstrak tanaman sebagai reduktan dan zat penstabil untuk sintesis nanopartikel logam telah banyak diminati di bidang penelitian dalam 3 tahun belakangan. Pendekatan sintesis hijau memberikan kemajuan dibandingkan metode lain karena hemat biaya, sederhana, ramah lingkungan dan dapat diproduksi ulang. Prinsip metode *green synthesis* nanopartikel logam ialah memanfaatkan tumbuhan atau mikroorganisme sebagai agen pereduksi. Mikroorganisme yang digunakan seperti bakteri, jamur dan khamir. Hal ini didasarkan pada kemampuan tumbuhan dalam menyerap ion logam dari lingkungan, lebih aman dan ramah lingkungan dibandingkan dengan penggunaan bahan-bahan kimia anorganik (Handayani, 2011). Jenis tumbuhan yang mengandung bahan reduktor ini cukup melimpah dan mudah didapatkan di wilayah Indonesia. penambahan volume bioreduktor yang semakin besar menyebabkan semakin banyak pula ion Au³⁺ yang tereduksi menjadi Au⁰. Hal tersebut disebabkan oleh tumbukan partikel antara bioreduktor dan ion Au³⁺ yang semakin sering terjadi. Penambahan volume bioreduktor yang semakin besar menyebabkan absorbansi maksimum yang dihasilkan semakin besar pula. Hal tersebut membuktikan bahwa semakin banyak AuNP yang dihasilkan (Sovawi, 2016). Beberapa penelitian sintesis AuNP dengan metode *green synthesis* dalam dua tahun terakhir disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Beberapa metode *green synthesis* AuNP dalam dua tahun terakhir

No	Nama Tumbuhan	Agen pereduksi	Ukuran	Referensi
1.	<i>Sargassum crassifolium</i>	Ekstrak	25-200 nm	(Ouano <i>et al.</i> , 2018)
2.	<i>Artemisia dracuncululus</i>	Ekstrak	35-50 nm	(Waclawek <i>et al.</i> , 2018)
3.	<i>Diospyros kaki</i>	Ekstrak daun	45-65 nm	(Oyar <i>et al.</i> , 2018)
4.	<i>Annona squamosa</i>	Ekstrak kulit	2-11 nm	(Gangapuram <i>et al.</i> , 2018)
5.	<i>Acacia Senegal</i>	Gum Arabic	22 nm	(Eskandari-Nojehdehi <i>et al.</i> , 2018)
6.	<i>Elaeis guineensis</i> (kelapa sawit)	Ekstrak daun	35 - 75 nm	(Ahmad <i>et al.</i> , 2018)
7.	<i>Dalbergia coromandeliana</i>	4'-methylenedioxyis oflavone (Dalspinin) Ekstrak de-oiled	~ 10.5 nm	(Umamaheswari <i>et al.</i> , 2018)
8.	<i>Jatropha curcas</i>	jatropha waste (DJW)	~14 nm	(Kanchi <i>et al.</i> , 2018)
9.	<i>Indigofera tinctorial</i>	Ekstark daun	9-26 nm	(Vijayan <i>et al.</i> , 2018)
10.	<i>Thyme</i>	Ekstrak	35 nm	(Hamelian <i>et al.</i> , 2018)
11.	<i>Nerium oleander</i>	ekstrak kulit batang	20–40 nm	(Chandan Barai <i>et al.</i> , 2018)
12.	<i>Cannabis sativa</i>	ekstrak air batang	12-20 nm	(Singh <i>et al.</i> , 2019)
13.	Alga merah	Carrageenan oligosaccharide (CAO)	8-35 nm	(Chen <i>et al.</i> , 2018)
14.	<i>Backhousia citriodora</i>	Ekstrak daun	8.40 nm	(Khandanlou <i>et al.</i> , 2018)
15.	<i>Ziziphus ziziphus</i>	Ekstrak daun	30–50 nm	(Aljabali <i>et al.</i> , 2018)
16.	Limbah sayuran	Ekstrak limbah sayuran	7-60 nm	(Mythili <i>et al.</i> , 2018)
17.	<i>Pistacia Atlantica</i>	Ekstrak daun dan buah	50–60 nm	(Hamelian <i>et al.</i> , 2018)
18.	<i>Coffea arabica</i>	Ekstrak benih	16-64 nm	(Bogireddy <i>et al.</i> , 2018)
19.	<i>Punica granatum</i>	Ekstrak kulit	5,4-13 nm	(Biao <i>et al.</i> , 2018)
20.	<i>Agaricus bisporus</i>	Ekstrak	25 nm	(Eskandari-Nojehdehi <i>et al.</i> , 2018)
21.	<i>Pterocarpus Santalinus</i>	Ekstrak kulit	13-26 nm	(Keshavamurthy <i>et al.</i> , 2018)
22.	<i>Juglans regia</i>	Ekstrak buah	3-19 nm	(Izadiyan <i>et al.</i> , 2018)
23.	<i>Medicago sativa</i>	Ekstrak benih	66 nm	(Keshavarzi <i>et al.</i> , 2018)
24.	<i>Origanum vulgare</i>	Ekstrak daun	~40 nm	(Benedec <i>et al.</i> , 2018)
25.	<i>Rhynchothecum ellipticum</i>	Ekstrak daun	8,3 nm	(Chaudhuri <i>et al.</i> , 2018)
26.	<i>Salvia officinalis</i>	Asam rosmarinat	30.46 nm	(Lim & Park, 2017)
27.	<i>S. nodiflora</i>	Ekstrak daun	18,91 nm	(Vijayan <i>et al.</i> , 2018)

28. Palm oil fronds (POFs)	Ekstrak Palm oil fronds (POFs)	32-79 nm	(Usman <i>et al.</i> , 2018)
29. <i>Muntingia calabura</i>	Ekstrak buah	27 nm	(Kumar <i>et al.</i> , 2018)
30. <i>Padina tetrastromatica</i>	Ekstrak	11,4 nm	(Princy & Gopinath, 2018)
31. <i>Olox nana</i>	Ekstrak daun	~47 nm	(Ovais <i>et al.</i> , 2018)
32. <i>Alpinia nigra</i>	Ekstrak daun	21.52 nm	(Baruah <i>et al.</i> , 2018)
33. <i>Ricinus communis</i>	Ekstrak daun	2.5-10,5 nm	(Abdelghany <i>et al.</i> , 2019)
34. <i>Croton bonplandianum</i>	Ekstrak daun	~79 nm	(Vijay Kumar <i>et al.</i> , 2018)
35. <i>Arctium lappa</i>	Ekstrak akar	24,7 nm	(Nguyen <i>et al.</i> , 2018)
36. <i>Punica Granatum</i>	Ekstrak buah	40-100 nm	(Gubitosa <i>et al.</i> , 2018)
37. <i>Mangifera indica</i>	Ekstrak benih	46,8 nm	(Vimalraj <i>et al.</i> , 2018)
38. <i>Alternanthera bettzickiana</i>	Ekstrak daun	80-120 nm	(Nagalingam <i>et al.</i> , 2018)
39. <i>Syzygium cumini</i>	Ekstrak benih	20,52 nm	(Kadiyala <i>et al.</i> , 2018)
40. <i>Prosopis farcta</i>	Ekstrak daun	25 nm	(Miri <i>et al.</i> , 2018)
41. <i>Dillenia indica</i>	Ekstrak daun	5nm – 50 nm	(Huang <i>et al.</i> , 2019)
42. Kulit kacang Macadamia mentah	limbah kulit kacang	50nm - 2 μ m	(Dang <i>et al.</i> , 2019)
43. <i>Hibiscus sabdariffa</i>	Ekstrak daun	7 nm	(Mohd Taib <i>et al.</i> , 2019)
44. <i>Citrus sinensis</i>	Ekstrak buah	1.75 nm	(Yang <i>et al.</i> , 2019)
45. <i>Anacardium occidentale</i>	Ekstrak daun	10nm - 60 nm	(Sunderam <i>et al.</i> , 2018)
46. <i>Croton Caudatus Geisel</i>	Ekstrak daun	20 nm - 50 nm.	(Vijaya Kumar <i>et al.</i> , 2019)
47. <i>Bauhinia purpurea</i>	Ekstrak daun	50 nm	(Vijayan <i>et al.</i> , 2019)
48. <i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	25–30 nm	(Naimi-Shamel <i>et al.</i> , 2019)
49. <i>Sansevieria roxburghiana</i>	Ekstak daun	2 nm	(Kumar <i>et al.</i> , 2019)
50. <i>Solanum nigrum</i>	Ekstak daun	9–26.5 nm	(Asnag <i>et al.</i> , 2019)
51. <i>Ricinus communis</i>	Ekstak daun	2.5–10.5 nm	(Asnag <i>et al.</i> , 2019)
52. <i>Morus nigra</i>	Ekstak daun	16–51.5 nm	(Asnag <i>et al.</i> , 2019)
53. <i>Dunaliella salina</i>	Ekstrak air	22.4 nm	(Singh <i>et al.</i> , 2019)
54. <i>Tribulus terrestris</i>	Ekstrak buah	7 – 55 nm	(Gopinath <i>et al.</i> , 2019)
55. <i>Vitex negundo</i>	Ekstak daun	20–70 nm	(Veena <i>et al.</i> , 2019)
56. Buah Naga	Ekstrak buah	10-20 nm	(Divakaran <i>et al.</i> , 2019)

57. kelapa sawit	Ekstrak daun	92.37 - 112.3 nm	(Usman <i>et al.</i> , 2019)
58. ganggang merah	Agarosa	5–10 nm	(Szcs <i>et al.</i> , 2019)
59. <i>Scutellaria barbata</i>	tanaman <i>Scutellaria barbata</i> matang	30 – 40 nm	(Wang <i>et al.</i> , 2019)
60. <i>Solanum melongena</i>	ekstrak kulit	29 nm	(Das & Bhuyan <i>et al.</i> , 2019)
61. <i>Coleus aromaticus</i>	Ekstrak daun	80 nm	(Boomi <i>et al.</i> , 2019)
62. <i>Eucalyptus globulus</i>	Ekstrak daun	12.8 nm dan 42.2 nm	(Dzimitrowicz <i>et al.</i> , 2019)
63. <i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>R. officinalis</i>	8.66 nm dan 60.7 nm	(Dzimitrowicz <i>et al.</i> , 2019)
64. <i>Abies spectabilis</i>	Ekstrak tanaman dengan polifenol dari ekstrak <i>Cornus Mas</i>	51 nm	(Dzimitrowicz <i>et al.</i> , 2019)
65. <i>Cornus Mas</i>		19 nm	(Filip <i>et al.</i> , 2019)
66. escin, glikosida triterpenoid	Escin	5–20 nm	(Shamprasad <i>et al.</i> , 2019)
67. <i>Lonicera japonica</i>	Ekstrak bunga	10–40 nm	(Patil, Bayaraa, <i>et al.</i> , 2019)
68. <i>Gracilaria verrucosa</i>	Ekstrak daun	20–80 nm	(Chellapandian <i>et al.</i> , 2019)
69. <i>Lignosus rhinocerotis</i>	Ekstrak daun	49,5 hingga 82,4 nm	(Katas <i>et al.</i> , 2019)
70. <i>alcea rosea</i>	Ekstrak daun	4-95 nm	(Khoshnamvand <i>et al.</i> , 2019)
71. <i>Agrimonia Pilosa</i>	Ekstrak bagian udara <i>A. Pilosa</i>	20–50 nm	(Patil <i>et al.</i> , 2019)
72. <i>Juniperus communis</i> L.	Ekstrak daun	50 nm	(Mariychuk <i>et al.</i> , 2019)
73. <i>Alternanthera Sessilis</i>	Ekstrak daun	30–50 nm	(Qian <i>et al.</i> , 2019)
74. Madu	larutan madu yang dimurnikan	9 -18 nm	(Boldeiu <i>et al.</i> , 2019)
75. <i>Cressa cretica</i>	ekstrak air daun	15-22 nm	(Balasubramanian <i>et al.</i> , 2019)
76. <i>Garcinia mangostana</i> L	Ekstrak buah	20-40 nm	(Nishanthi <i>et al.</i> , 2019)
77. <i>Parmelia sulcate</i>	ekstrak lichen	54 nm	(Gandhi <i>et al.</i> , 2019)
78. <i>eucalyptus globulus</i>	Ekstrak daun	14.5 nm	(Zayadi <i>et al.</i> , 2019)
79. <i>Lycium chinense</i>	Ekstrak buah	20-100 nm	(Chokkalingam <i>et al.</i> , 2019)

Tahap selanjutnya setelah sintesis nanopartikel adalah mengkarakterisasi ukuran dan morfologinya. Pada umumnya, AuNP dikarakterisasi dengan menggunakan Spektroskopi UV-VIS, *Transmission Electron*

Microscopy (TEM), *Scanning Electron Microscopy* (SEM).

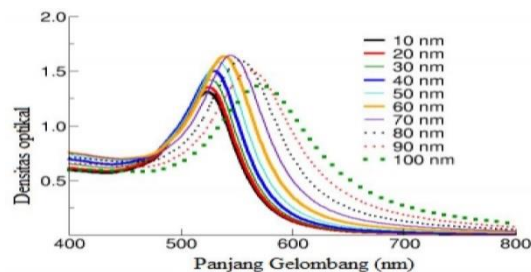
Dasar spektroskopi UV-Vis adalah serapan cahaya, radiasi cahaya atau elektromagnet dapat dianggap menyerupai gelombang. Bila cahaya

jatuh pada senyawa, maka sebagian dari cahaya diserap oleh molekul-molekul sesuai dengan struktur dari molekul senyawa tersebut. Serapan cahaya oleh molekul dalam daerah spektrum UV-Vis bergantung pada struktur elektronik dari molekul (Underwood, 2002). Interaksi AuNP dengan cahaya sangat ditentukan oleh lingkungan, ukuran dan dimensi fisiknya. Medan listrik beresilasi dari berkas cahaya yang merambat di dekat partikel nano koloid berinteraksi dengan elektron bebas menyebabkan pergerakan bersama muatan elektron yang beresonansi dengan frekuensi cahaya tampak. Osilasi resonansi ini dikenal sebagai plasmon permukaan. Untuk AuNP monodisperse kecil (~30nm), fenomena resonansi plasmon permukaan menyebabkan penyerapan cahaya pada bagian biru-hijau dari spektrum (~450 nm) sementara cahaya merah (~700 nm) dipantulkan, menghasilkan warna merah. Dengan meningkatnya ukuran partikel, panjang gelombang penyerapan resonansi plasmon permukaan bergeser ke panjang gelombang yang lebih panjang dan lebih merah. Cahaya merah kemudian diserap, dan cahaya biru dipantulkan, menghasilkan larutan dengan warna biru pucat atau ungu. Variasi warna yang menunjukkan perbedaan ukuran partikel AuNP ditunjukkan pada Gambar 1. Ketika ukuran partikel terus meningkat, panjang gelombang resonansi plasmon permukaan bergerak ke daerah spektrum infra merah dan warna berubah sesuai panjang gelombangnya.



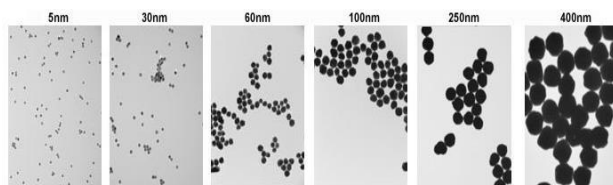
Gambar 1. Variasi warna yang timbul pada sintesis AuNP dengan makin meningkatnya ukuran partikel (Wang, dkk., 2011)

Identifikasi terbentuknya AuNP melalui analisis spektrofotometri UV-Vis ditunjukkan dengan adanya panjang gelombang maksimum sekitar 500-600 nm bergantung pada ukuran partikel. Pergeseran panjang gelombang maksimum dipengaruhi oleh ukuran partikel sebagaimana disajikan melalui Gambar 2.



Gambar 2. Pengaruh ukuran nanopartikel pada spektrofotometer UV-Vis (Fatimah, 2014).

Transmission Electron Microscopy (TEM) dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) secara luas dianggap sebagai standar yang baik untuk mengkarakterisasi nanopartikel. TEM adalah sebuah mikroskop elektron dengan cara kerjanya mirip proyektor slide, dimana elektron ditembuskan ke dalam obyek pengamatan dan pengamat mengamati hasil tembusannya pada layar (Karlik, 2001). Karakterisasi dengan TEM digunakan untuk menentukan ukuran partikel dan distribusinya. Partikel dengan ukuran beberapa nanometer dapat diamati dengan jelas menggunakan TEM karena resolusinya yang sangat tinggi. Penggunaan *high resolution TEM* (HR-TEM) dapat membantu dalam menentukan lokasi atom-atom dalam sampel seperti ditunjukkan pada Gambar 3 (Egerton, 2010).



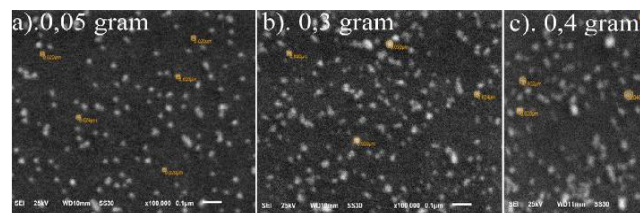
Gambar 3. Ukuran AuNP mulai dari 5 nm (kiri) hingga 400 nm (kanan) hasil proyeksi TEM, dengan koefisien variansi <8% (Egerton, 2010).

SEM adalah jenis mikroskop elektron yang mencitrakan permukaan sampel oleh pemindaian dengan pancaran tinggi elektron. Elektron yang berinteraksi dengan atom yang membentuk sampel menghasilkan sinyal yang berisi informasi tentang sampel dari permukaan topografi, komposisi dan sifat lainnya seperti daya konduksi listrik (Kutchko & Kim, 2006)..

Rohiman *et al* menjelaskan mengenai pengaruh penambahan natrium sitrat dalam sintesis AuNP yang dapat mempengaruhi bentuk

AuNP yang dihasilkan. Semakin banyak natrium sitrat yang ditambahkan maka seharusnya akan semakin banyak AuCl_4^- yang tereduksi menjadi Au^0 dengan ukuran kecil, karena natrium sitrat berfungsi sebagai agen pereduksi. Akan tetapi, berdasarkan data hasil karakterisasi SEM, diameter AuNP malah semakin besar seiring dengan penambahan natrium sitrat, seperti tampak pada Gambar 4. Hal ini terjadi kemungkinan karena kelebihan natrium sitrat dapat berfungsi sebagai penstabil selain sebagai agen pereduksi, sehingga akan melindungi AuNP seperti halnya konsep pembentukan misel pada sabun (surfaktan) dengan kotoran/noda. Oleh karena itu, AuNP yang dihasilkan membentuk

kelompok atau unit yang dilindungi oleh sitrat sehingga yang teramati pada foto SEM, berdiameter lebih besar.

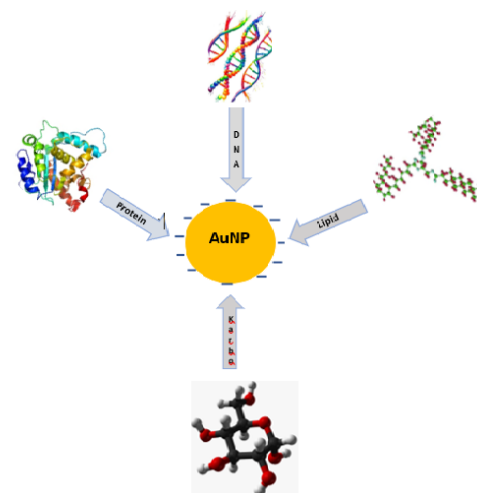


Gambar 4. Foto SEM yang menunjukkan pengaruh penambahan massa natrium sitrat terhadap ukuran diameter AuNPs yang terbentuk (Rohiman *et al.*, 2014)

3. KONJUGASI AuNP DENGAN BIOMOLEKUL (BIOKONJUGAT)

Konjugasi AuNP-biomolekul dapat menyatukan sifat dan fungsi unik fisikokimia dari AuNP (misalnya, pita serapan plasmon yang kuat dan hamburan cahaya) dengan kemampuan molekul biologis untuk mencapai pengikatan dengan spesifisitas yang tinggi. Kombinasi antara AuNP dan biomolekul menghasilkan efek sinergis atau kooperatif. AuNP dapat memberikan peningkatan stabilitas pada protein dan kapasitas multivalen tambahan pada biomolekul yang terikat (Garc, 2013).

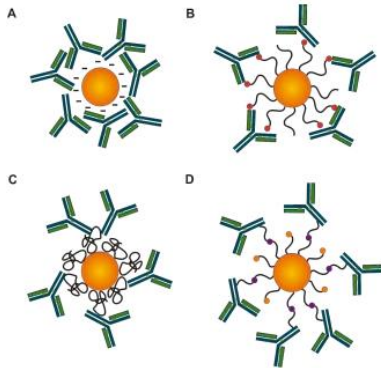
Menurut Delong *et al.* fungsionalisasi pada nanopartikel bertujuan untuk meningkatkan stabilitas, fungsionalitas, dan biokompatibilitasnya. Namun terdapat tujuan utama dalam fungsionalisasi yaitu untuk menstabilkan sifat-sifat AuNP dan molekul biologi yang terikat. Dengan hal lain, molekul biologis dapat lebih stabil dan mampu mempertahankan sifat biorekognisinya sedangkan AuNP dapat mempertahankan sifat uniknya seperti pita serapan plasmon yang kuat, hamburan cahaya. Beberapa biomolekul yang telah dikonjugasikan dengan AuNP diantaranya protein, DNA, lipid dan karbohidrat seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Konjugasi AuNP dengan biomolekul (biokonjugat)

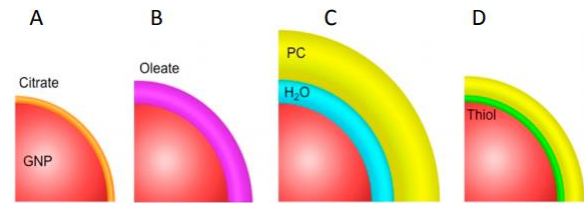
Proses pengikatan AuNP dengan biomolekul diantaranya melalui interaksi elektrostatik antara AuNP dan molekul biologis. Cara ini adalah salah satu cara termudah untuk memfungsikan dan menstabilkan biokonjugasi AuNP. Sebagai contoh, ketika AuNP bermuatan positif akan terikat melalui interaksi ionik yang stabil ke bagian bermuatan negatif dan nukleofilik. Molekul biologis yang mengandung gugus asam dan basa simultan (misalnya, protein) efisien dalam menstabilkan AuNP. Secara umum, stabilisasi AuNP oleh molekul biologis terjadi melalui adsorpsi molekul biologis secara pasif ke permukaan nanopartikel oleh elektrostatik dan interaksi hidrofobik (Mirau *et al.*, 2017).

Gambar 6 menjelaskan interaksi molekul biologis (protein) pada permukaan AuNP. Penambahan protein ke dalam larutan AuNPs yang tertutup sitrat akan menghasilkan adsorpsi spontan protein ini pada permukaan AuNP karena elektrostatik, hidrofobik, dan interaksi Van der Waals (Garc *et al.*, 2013).

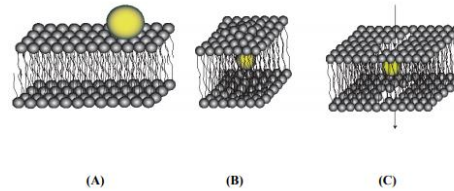


Gambar 6. Representasi skematis dan strategi umum untuk menghubungkan antibodi dengan AuNP (a) Adsorpsi antibodi melalui interaksi elektrostatik, hidrofobik dan Van der Waals. (b) Aktivasi kelompok terminal karboksilat dari NP (merah) dan penggabungan ke amina primer dari Antibodi (c) Fungsionalisasi NP dengan protein (pA atau pG) yang memiliki afinitas pengikatan tinggi untuk wilayah Antibodi. (d) Oksidasi rantai oligosakarida Antibodi untuk penambahan gugus fungsi (violet) dan reaksi dengan gugus fungsi dalam NP (orange) (Garc, 2013).

Selain dengan DNA dan protein, AuNP telah dikonjugasikan juga dengan lipid dan karbohidrat. Gambar 7 menunjukkan penggunaan asam lemak oleat dan fosfatidilkolin untuk melapisi AuNP membentuk biokonjugat dalam aplikasi biosensor surface plamon resonance (SPR). Terdapat tiga jenis interaksi nanopartikel dengan membran lipid yakni elektrostatik, dimana nanopartikel terikat pada permukaan membran oleh gaya elektrostatik sederhana, interaksi van der Waals, dan interaksi melibatkan partikel hidrofobik yang tertanam ke dalam inti membran seperti yang dijelaskan pada Gambar 7 (Cai, 2015).



Gambar 7. Proses pelapisan lipid. (a) AuNP dilapisi sitrat. (b) AuNP dilapisi oleat dengan penambahan natrium oleat. (c) AuNP dilapisi dengan fosfatidilkolin dengan penambahan PC30. (d) propanatiol meresap melalui lapisan fosfatidilkolin dan melapisi nanosfer emas.



Gambar 8. Interaksi antara lipid dengan nanopartikel: (a) Interaksi elektrostatik, nanopartikel terikat pada permukaan membran oleh gaya elektrostatik sederhana. (b) interaksi Van der Waals dan efek hidrofobik (c) melibatkan kombinasi kompleks (a) dan (b), nanopartikel berpartisipasi ke dalam kedua lapisan (*bilayers*) tetapi dilepaskan ke sisi lain (Derrien, 2009)

4. KONJUGASI AuNP DENGAN DNA

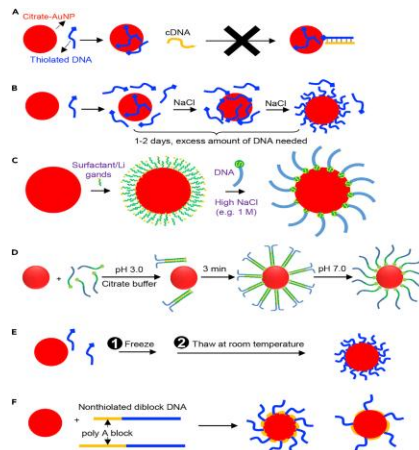
Asam nukleat adalah polimer nukleotida yang tersusun secara sistematis dari gula-basa nitrogen-fosfat. Fungsi utamanya untuk menyimpan, mereplikasi dan mentransmisikan informasi genetik dalam sistem biologis (Niu *et al.*, 2018). Jenis polinukleotida ini di antaranya DNA (*deoxyribonucleic acid*), RNA (*ribonucleic acid*), dan juga aptamer. Aptamer merupakan oligonukleotida RNA atau DNA rantai tunggal sintetik yang diseleksi melalui metode *in vitro* yang dikenal sebagai *Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment* (SELEX).

DNA, RNA, maupun aptamer, telah banyak dikonjugasikan dengan AuNP dan digunakan dalam aplikasi analisis, diagnosis, maupun terapeutik. Pada saat nukleotida terkonjugasi dengan AuNP, stabilitas dan efisiensi absorpsi keduanya meningkat. Contohnya aptamer–AuNP cocok untuk aplikasi biomedis seperti antikoagulasi, antikanker, antibakteri, dan

antivirus. Begitupula DNA-AuNP maupun RNA-AuNP, telah banyak dilaporkan berbagai macam aplikasinya. Ketiga jenis oligonukleotida ini berinteraksi dengan AuNP melalui berbagai cara pengikatan.

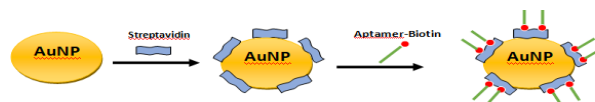
Sebagian besar konjugasi DNA-AuNP dicapai melalui ikatan Au-S dengan cara DNA dimodifikasi dengan menambahkan gugus tiol pada ujung 5' atau 3'nya. Konjugasi DNA-AuNP pertama dilaporkan oleh Mirkin *et al.* [111] Mereka merancang dua jenis AuNP, masing-masing terkonjugasi dengan oligonukleotida untai tunggal yang berbeda yang saling melengkapi satu sama lain. Berdasarkan hibridisasi dari dua oligonukleotida, perakitan AuNP mengarah pada emisi yang diinduksi agregasi dalam warna merah sebagai output sinyal. Pendekatan ini memberikan batas deteksi hingga tingkat nanomolar untuk deteksi DNA, bahkan dengan resolusi untuk mengenali ketidaksesuaian basa tunggal. Stabilitas dan efisiensi hibridisasi DNA-AuNP sangat bergantung pada kepadatan permukaan DNA. Ketika kepadatan DNA pada permukaan AuNPs terlalu tinggi, hilangnya fungsi biologis mungkin terjadi sebagai akibat dari efek sterik. Dengan demikian, kepadatan permukaan ligan DNA pada AuNP harus dioptimalkan. Untuk mendapatkan DNA-AuNP yang stabil, perendaman garam dengan 100 mM NaCl direkomendasikan. Selain itu, DNA yang terdiri dari basa pengenalan dan basa terminal seperti polythymine disarankan untuk memberikan efisiensi hibridisasi yang lebih tinggi dan meminimalkan efek permukaan (Wang *et al.*, 2016; Sutter *et al.*, 2019; Torabi & Lu, 2014; DeLong *et al.*, 2010; Liu & Liu, 2017). Liu & Liu, 2017 menjelaskan mengenai fungsionalisasi AuNP dengan DNA yang tertiolasi seperti yang ditunjukkan pada Gambar 9 (Liu & Liu, 2017). DNA dengan AuNP: (a) Kerapatan DNA yang rendah cenderung membungkus permukaan Au, dan DNA tidak dapat berhibridisasi. (b) Proses penambahan garam melibatkan adsorpsi DNA awal, dan peningkatan konsentrasi NaCl secara bertahap. (c) Pemasangan DNA dengan adanya ligan penstabil (mis., Surfaktan) untuk meningkatkan stabilitas koloidal AuNPs. (d) Penaggunaan pH rendah membutuhkan DNA yang mengandung blok poli untuk berkumpul menjadi dupleks paralel. (e) Metode pembekuan

tidak memerlukan reagen tambahan. (f) Penahan poli (A) yang mengandung DNA nonthiolasi pada AuNP dengan kepadatan terkontrol; blok poli (a) yang lebih panjang menghasilkan kepadatan DNA yang lebih rendah (Liu & Liu, 2017).



Gambar 9. metode dalam pengkonjugasian

Selain menggunakan linker gugus tiol, konjugasi AuNP-DNA juga dapat dilakukan melalui penambahan linker streptavidin-biotin seperti yang dilakukan oleh (Poturnayová *et al.*, 2019; D'Agata *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2012). Dalam penelitiannya, D'Agata *et al.* JM7 menggunakan biokonjugat AuNP-aptamer yang terbiotinilasi dengan menggunakan linker streptavidin. Adanya streptavidin akan meningkatkan daya ikat pada biokonjugat dan meningkatkan kestabilan AuNP. Streptavidin akan berikatan dengan AuNP secara adsorpsi dimana muatan negative AuNP yang distabilkan oleh natrium sitrat akan berikatan dengan muatan positif yang ada pada residu asam amino streptavidin. AuNP yang telah terikat streptavidin akan berikatan dengan DNA yang terbiotinilasi dimana ikatan streptavidin dan biotin ini sangat spesifik seperti protein dan ligan. Ilustrasi dari biokonjugat ini dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 10. Pembentukan biokonjugat AuNP-Apt-biotin-streptavidin (D'Agata *et al.*, 2017).

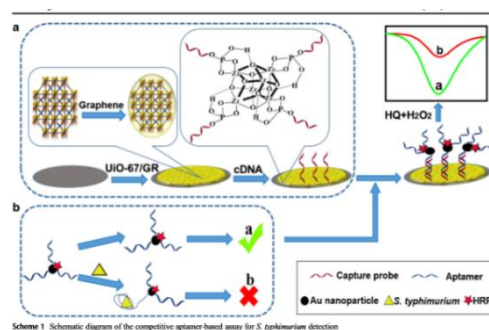
5. APLIKASI BIONJUGAT AuNP – DNA DALAM BIOSENSOR ELEKTROKIMIA

Metode elektrokimia telah menarik banyak perhatian dalam bidang diagnostik klinis karena cepat, sederhana, sensitif, deteksi biaya rendah, serta memberikan kemudahan dalam miniaturisasi (Charbgoon *et al.*, 2017). Strategi bionjugasi yang cocok dan stabilisasi biomolekul pada elektrode sangat penting untuk pengembangan biosensor yang baru dan layak secara komersial (Li & Drago, 2016). Aptamer DNA telah digunakan sebagai elemen pengenalan dalam sensor dengan interaksi antara molekul DNA dan logam. Konduktivitas yang sangat baik, luas permukaan yang tinggi dan sifat katalitik AuNP menjadikannya kandidat utama untuk deteksi elektrokimia dari berbagai analit. Karena sensitivitasnya yang tinggi, respons yang cepat, dan ketahanannya, deteksi elektrokimia berbasis aptasensor semakin menarik perhatian. Dari sejak 1990-an, aptamer telah digunakan sebagai elemen pengenalan untuk biosensor elektrokimia. DNA terfungsionalisasi AuNP (DNA-AuNP) telah menunjukkan potensi besar untuk biosensing karena memiliki sifat optik yang sangat baik dari AuNP dan fungsi pengenalan molekul DNA (Rashid & Yusof, 2017).

Aspek yang paling banyak dipelajari dari interaksi DNA-AuNP adalah kinetika adsorpsi dan termodinamika strands-DNA dengan AuNP. Terdapat beberapa pendapat mengenai interaksi adsorpsi DNA yang menyimpulkan bahwa prosesnya didominasi oleh interaksi hidrofobik dan interaksi hidrofilik. Interaksi aptamer dengan AuNP sangat kompleks karena interaksi keduanya menggunakan struktur terlipat sebagian dengan loop dan untai ganda yang dilipat menjadi struktur tiga dimensi. Dengan perubahan struktur yang terjadi dapat meningkatkan pengikatan target yang tidak mewakili baik ss-DNA atau ds-DNA (Mirau *et al.*, 2017).

Dalam dua tahun terakhir terdapat beberapa peneliti yang menggunakan bionjugat AuNP-DNA sebagai pendekatan dalam pendeteksian target menggunakan biosensor elektrokimia. Pada tahun 2019, Dai *et al.* melakukan suatu pengujian berbasis aptamer kompetitif untuk deteksi *S.typhimurium* dibuat dengan menggabungkan UiO-67/GR dan probe cDNA dengan

nanopartikel aptamer-emas (AuNPs) (Apt-AuNPs-HRP). DNA komplementer parsial terminal (cDNA) aptamer dimodifikasi secara kovalen pada elektrode melalui koordinasi yang kuat antara gugus fosfat dan Zr-OH dari UiO-67. Aptamer akan mengikat erat dengan *S. typhimurium* untuk membentuk kompleks aptamer-AuNPs-HRP/*S. typhimurium*. Dengan demikian, nanoprobe Apt-AuNPs-HRP tidak mampu memuat pada elektrode yang dimodifikasi sehingga membuat respon yang tertangkap sedikit. Dengan tidak adanya *S. typhimurium*, aptamer tertiolasi yang diimmobilisasi pada AuNPs akan berhibridisasi dengan cDNA *capture probe*. Jumlah HRP pada permukaan elektroda kemudian meningkat, dan sinyal elektrokimia besar diperoleh dengan katalisis HRP dalam sistem HQ + H₂O₂. Nilai sensitivitas tinggi yang dihasilkan berasal dari sifat luar biasa dari probe amplifikasi sinyal UiO-67/GR dan Apt-AuNPs-HRP. Dalam hal ini menunjukkan bahwa pendekatan aplikasi prospektif komposit UiO-67/GR dalam pengujian berbasis aptamer dapat meningkatkan nilai sensitivitas pada pendeteksian *S. typhimurium* terdeteksi dalam rentang linier $2 \times 10^1 - 2 \times 10^8$ cfu/mL, dengan batas deteksi lebih rendah dari 5 cfu/mL. Gambar 11 menunjukkan penggunaan bionjugat aptamer-AuNP dalam biosensor elektrokimia untuk mendeteksi *S. typhimurium*



Gambar 11. Pengujian berbasis aptamer kompetitif untuk *S. typhimurium* (Dai *et al.*, 2019)

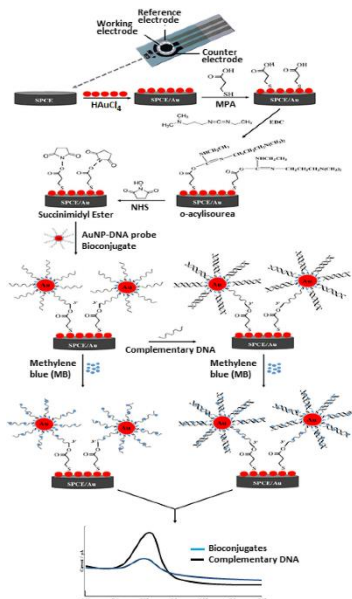
Bionjugat AuNP-DNA pada biosensor elektrokimia juga telah dikembangkan oleh Hartati *et al.* yang menggunakan DNA tertiolasi (DNA-SH) yang akan teradsorpsi oleh AuNP membentuk *Self Assembled monolayer* (SAM) yang dapat mengontrol permukaan AuNP. Bionjugat AuNP-DNA-SH akan terbentuk melalui interaksi kovalen yang kuat antara sulfur pada gugus tiol dengan permukaan AuNP.

Dengan menggunakan biokonjugat ini pendeteksian akan lebih selektif dan respon yang didapatkan baik. Sensor elektrokimia yang digunakan adalah elektroda SPCE dengan modifikasi emas. Proses imobilisasi biokonjugat AuNP-DNA pada permukaan SPCE melibatkan MPA sebagai penghubung. Kelompok thiol (-SH) MPA digunakan sebagai situs pengikatan ikatan kovalen dengan nanopartikel logam, sedangkan kelompok karboksilat (-COOH) digunakan untuk bereaksi secara kovalen dengan gugus fosfat dalam DNA untuk mencapai imobilisasi yang efektif. Kelompok karboksilat MPA diaktifkan oleh EDC dan NHS sehingga terbentuk ester suksinimida yang digunakan untuk amobilisasi biokonjugat pada permukaan SPCE. DNA target diamati berdasarkan sinyal indikator MB.

Sinyal elektrokimia MB yang terikat pada dsDNA ditentukan oleh jarak transfer elektron dari molekul MB ke elektroda. Pendeteksian ini menghasilkan nilai LoD sebesar 0,58 µg / mL dan Recoverynya adalah 101,74%. Skema keseluruhan biosensor elektrokimia dengan menggunakan biokonjugat AuNP-DNA ini ditunjukkan pada Gambar 12. Penggunaan biokonjugat AuNP-DNA dalam aplikasinya sebagai biosensor elektrokimia yang dilaporkan dalam dua tahun terakhir ditunjukkan dalam Tabel 2.

6. KESIMPULAN

Aplikasi AuNP telah berkembang pesat dalam dekade ini karena terbukti bahwa penggunaan nanopartikel emas merupakan suatu pendekatan yang sangat baik. Dari data yang kami kumpulkan, peningkatan publikasi yang cepat dalam tiga tahun terakhir adalah sintesis nanopartikel emas dengan metode biologi. Nanopartikel emas juga memiliki kemampuan yang sangat baik dalam berkonjugasi dengan DNA karena dalam aplikasinya terhadap biosensor elektrokimia dapat meningkatkan nilai sensitivitas dan selektifitas.



Gambar 12. Skema biosensor DNA berdasarkan biokonjugat AuNP-DNA probe pada permukaan SPCE-Emas, dengan deteksi menggunakan metilen biru (Hartati *et al.*, 2019).

Tabel 2. Penggunaan biokonjugat AuNP-DNA dalam biosensor elektrokimia pada tahun 2018-2019

Judul	Biokonjugat	Target	LoD	Referensi
Approaching single DNA molecule detection with an ultrasensitive electrochemical genosensor based on gold nanoparticles and Cobalt-porphyrin DNA conjugates	AuNPs-CoP-ssDNA	single nucleotide polymorphism (SNP)	4.8×10^{-17} mM	(Kaur <i>et al.</i> , 2018)
A Gold Nanoparticle– DNA Bioconjugate– Based Electrochemical Biosensor for Detection of Sus scrofa mtDNA in Raw and Processed Meat	AuNP–DNA probe	Sus scrofa mtDNA	0.58 μ g/mL	(Hartati <i>et al.</i> , 2019)
An ultrasensitive electrochemical biosensor for polynucleotide kinase assay based on gold nanoparticle-mediated lambda exonuclease cleavage-induced signal amplification	AuNP-DNA strand 2	polynucleotide kinase	7.76×10^{-4} U/mL	(Cui <i>et al.</i> , 2018)
A Novel Electrochemical Aptamer Biosensor Based on DNAzyme Decorated Au@Ag Core-Shell Nanoparticles for Hg ²⁺ Determination	AuNP@AgNP-DNAzyme	Hg ²⁺	0.006 μ g/L	(Zhao & Xie, <i>et al.</i> , 2018)
Electrochemical determination of Salmonella typhimurium by using aptamer-loaded gold nanoparticles and a composite prepared from a metal-organic framework (type UiO-67) and grapheme	Apt-AuNPs-HRP	Salmonella typhimurium	5 cfu/mL (based on S/N= 3)	(Dai <i>et al.</i> , 2019)
Aptamer-Functionalized and Gold Nanoparticle Array-Decorated Magnetic Graphene Nanosheets Enable Multiplexed and Sensitive Electrochemical Detection of Rare Circulating Tumor Cells in Whole Blood	Apt/AuNPs-Fe ₃ O ₄ -GS	CTC (Circulating Tumor Cells)	4 and 3 (cells/mL)	(Dou <i>et al.</i> , 2019)

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelghany, A.M., Oraby, A.H., & Asnag, G.M. (2019) Structural, thermal and electrical studies of polyethylene oxide/starch blend containing green synthesized gold nanoparticles. *Journal of Molecular Structure*. 1180, 15–25.
- Ahmad, T., Bustam, M.A., Irfan, M., Moniruzzaman, M., Anwaar Asghar, H.M., & Bhattacharjee, S. (2018) Green synthesis of stabilized spherical shaped gold nanoparticles using novel aqueous *Elaeis guineensis* (oil palm) leaves extract. *Journal of Molecular Structure*. 1159, 167–173.
- Aljabali, A., Akkam, Y., Al Zoubi, M., Al-Batayneh, K., Al-Trad, B., Abo Alrob, O., Alkilany, A., Benamara, M., & Evans, D. (2018) Synthesis of Gold Nanoparticles Using Leaf Extract of *Ziziphus zizyphus* and their Antimicrobial Activity. *Nanomaterials*. 8(3), 174.
- Anon (2009) Gold Nanoparticle-Lipid Bilayer Interactions Thomas Derrien.
- Asnag, G.M., Oraby, A.H., & Abdelghany, A.M. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles and its effect on the optical, thermal and electrical properties of carboxymethyl cellulose. *Composites Part B: Engineering*. 172(February), 436–446.
- Babaei, Z., Faridi, R., Negahdari, B., & Tavoosidana, G. (2018) ‘ Inversed Turkevich ’ method for tuning the size of Gold nanoparticles : evaluation the effect of concentration and temperature. *Nanomedicine Res J*. 3(4), 190–196.
- Baer, D. R., Engelhard, M. H., Johnson, G. E., Laskin, J., Lai, J., Mueller, K., ... Moon, D. (2013). *Surface characterization of nanomaterials and nanoparticles: Important needs and challenging opportunities*. *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 31(5), 050820. doi:10.1116/1.4818423
- Balasubramanian, S., Kala, S.M.J., Pushparaj, T.L., & Kumar, P.V. (2019) Biofabrication of gold nanoparticles using *Cressa cretica* leaf extract and evaluation of catalytic and antibacterial efficacy. *Nano Biomedicine and Engineering*. 11(1), 58–66.
- Baruah, D., Goswami, M., Yadav, R.N.S., Yadav, A., & Das, A.M. (2018) Biogenic synthesis of gold nanoparticles and their application in photocatalytic degradation of toxic dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 186, 51–58.
- Benedec, D., Oniga, I., Cuius, F., Sevastre, B., Stiufuc, G., Duma, M., Hanganu, D., Iacovita, C., Stiufuc, R., & Lucaci, C.M. (2018) *Origanum vulgare* mediated green synthesis of biocompatible gold nanoparticles simultaneously possessing plasmonic, antioxidant and antimicrobial properties. *International Journal of Nanomedicine*. 13, 1041–1058.
- Biao, L., Tan, S., Meng, Q., Gao, J., Zhang, X., Liu, Z., & Fu, Y. (2018) Green synthesis, characterization and application of proanthocyanidins-functionalized gold nanoparticles. *Nanomaterials*. 8(1).
- Biju, V. (2014) Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy. *Chem. Soc. Rev.* 43(3), 744–764.
- Bogireddy, N.K.R., Pal, U., Gomez, L.M., & Agarwal, V. (2018) Size controlled green synthesis of gold nanoparticles using *Coffea arabica* seed extract and their catalytic performance in 4-nitrophenol reduction. *RSC Advances*. 8(44), 24819–24826.
- Boldeiu, A., Simion, M., Mihalache, I., Radoi, A., Banu, M., Varasteanu, P., Nadejde, P., Vasile, E., Acasandrei, A., Popescu, R.C., Savu, D., & Kusko, M. (2019) Comparative analysis of honey and citrate stabilized gold nanoparticles: In vitro interaction with proteins and toxicity studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 197(May), 111519.
- Boomi, P., Ganesan, R.M., Poorani, G., Gurumalles Prabu, H., Ravikumar, S., & Jeyakanthan, J. (2019) Biological synergy of greener gold nanoparticles by using *Coleus aromaticus* leaf extract. *Materials Science and Engineering C*. 99(January), 202–210.
- Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D.J., & Whyman, R. (2000) Synthesis of Thiol-derivatised Gold Nanoparticles in . , 801–802.
- Cai, Y. (2015) Lipid-Coated Gold Nanoparticle as a Biosensor for Lipid-Protein Interactions.
- Chandran, K., Song, S., & Yun, S.-I. (2014) Effect of size and shape controlled biogenic synthesis of gold nanoparticles and their mode of interactions against food borne bacterial pathogens. *Arabian Journal of Chemistry*. 12(8), 1994–2006.
- Chandan Barai, A., Paul, K., Dey, A., Manna, S., Roy, S., Gopal Bag, B., & Mukhopadhyay, C. (2018) Green synthesis of *Nerium oleander*-conjugated gold nanoparticles and study of its in vitro anticancer activity on MCF-7 cell lines and catalytic activity. *Nano Convergence*. 5, 10.
- Charbgo, F., Ramezani, M., & Darroudi, M. (2017) Bio-sensing applications of cerium oxide nanoparticles: Advantages and disadvantages. *Biosensors and Bioelectronics*. 96, 33–43.
- Chaudhuri, K., Chandan Barai, A., Das, S., Gopal Bag, B., Tapan Seal, C., Nurul Hasan, S., & Seal, T. (2018) Nutraceutical evaluation of *Rhynchoctechum ellipticum*, a potent wild edible plant consumed by the tribal of North-Eastern region in India and green synthesis of gold nanoparticles using its leaf extract. ~ 1434 ~ *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 7(3).
- Chen, X., Zhao, X., Gao, Y., Yin, J., Bai, M., & Wang, F. (2018) Green synthesis of gold nanoparticles using carrageenan oligosaccharide and their in vitro

- antitumor activity. *Marine Drugs*. 16(8).
- Chellapandian, C., Ramkumar, B., Puja, P., Shanmuganathan, R., Pugazhendhi, A., & Kumar, P. (2019) Gold nanoparticles using red seaweed *Gracilaria verrucosa*: Green synthesis, characterization and biocompatibility studies. *Process Biochemistry*. 80(February), 58–63.
- Chokkalingam, M., Singh, P., Huo, Y., Soshnikova, V., Ahn, S., Kang, J., Mathiyalagan, R., Kim, Y.J., & Yang, D.C. (2019) Facile synthesis of Au and Ag nanoparticles using fruit extract of *Lycium chinense* and their anticancer activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 49, 308–315.
- Cui, L., Li, Y., Lu, M., Tang, B., & Zhang, C. (2018) An ultrasensitive electrochemical biosensor for polynucleotide kinase assay based on gold nanoparticle-mediated lambda exonuclease cleavage-induced signal amplification. *Biosensors and Bioelectronics*. 99, 1–7.
- D'Agata, R., Palladino, P., & Spoto, G. (2017) Streptavidin-coated gold nanoparticles: Critical role of oligonucleotides on stability and fractal aggregation. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 8(1), 1–11.
- Dai, G., Li, Z., Luo, F., Ai, S., Chen, B., & Wang, Q. (2019) Electrochemical determination of *Salmonella typhimurium* by using aptamer-loaded gold nanoparticles and a composite prepared from a metal-organic framework (type UiO-67) and graphene. *Microchimica Acta*. 186(9).
- Dang, H., Fawcett, D., & Poinern, G.E.J. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles from waste macadamia nut shells and their antimicrobial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis*. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 7(4), 1171.
- Das, R.K. & Bhuyan, D. (2019) Microwave-mediated green synthesis of gold and silver nanoparticles from fruit peel aqueous extract of *Solanum melongena* L. and study of antimicrobial property of silver nanoparticles. *Nanotechnology for Environmental Engineering*. 4(1), 1–6.
- Day, R A, dan Underwood, A L., (2002), Analisis Kimia Kuantitatif Edisi Keenam, Erlangga, Jakarta
- Delong, R.K., Reynolds, C.M., Malcolm, Y., Schaeffer, A., Severs, T., & Wanekaya, A. (2010) Functionalized gold nanoparticles for the binding, stabilization, and delivery of therapeutic DNA, RNA, and other biological macromolecules. , 53–63.
- Delong, R.K., Reynolds, C.M., Malcolm, Y., Schaeffer, A., Severs, T., & Wanekaya, A. (2010) Functionalized gold nanoparticles for the binding, stabilization, and delivery of therapeutic DNA, RNA, and other biological macromolecules. , 53–63.
- Dou, B., Xu, L., Jiang, B., Yuan, R., & Xiang, Y. (2019) Aptamer-functionalized and gold nanoparticle array-decorated magnetic graphene nanosheets enable multiplexed and sensitive electrochemical detection of rare circulating tumor cells in whole blood. *Analytical Chemistry*. 91(16), 10792–10799.
- Divakaran, D., Lakkakula, J.R., Thakur, M., Kumawat, M.K., & Srivastava, R. (2019) Dragon fruit extract capped gold nanoparticles: Synthesis and their differential cytotoxicity effect on breast cancer cells. *Materials Letters*. 236, 498–502.
- Dzimitrowicz, A., Berent, S., Motyka, A., Jamroz, P., Kurcbach, K., Sledz, W., & Pohl, P. (2019). Comparison of the characteristics of gold nanoparticles synthesized using aqueous plant extracts and natural plant essential oils of *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis*. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4795-4805.
- Dzimitrowicz, A., Berent, S., Motyka, A., Jamroz, P., Kurcbach, K., Sledz, W., & Pohl, P. (2016) Comparison of the characteristics of gold nanoparticles synthesized using aqueous plant extracts and natural plant essential oils of *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis*. *Arabian Journal of Chemistry*.
- Fatimah S.2009.Pengaruh uranium terhadap analisis menggunakan spektrofotometer UV-VIS. [Seminar Nasional]. Serpong (ID) BATAN
- Filip, G.A., Moldovan, B., Baldea, I., Olteanu, D., Suharoschi, R., Decea, N., Cismaru, C.M., Gal, E., Cenariu, M., Clichici, S., & David, L. (2019) UV-light mediated green synthesis of silver and gold nanoparticles using Cornelian cherry fruit extract and their comparative effects in experimental inflammation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 191(December 2018), 26–37.
- Egerton, R. & Libera, M. R. (2010) Advances in the Transmission Electron Microscopy of polymers. *Polymer Reviews*, 50:321–339, 2010
- Emami, M., Shamsipur, M., Saber, R., & Irajirad, R. (2014) An electrochemical immunosensor for detection of a breast cancer biomarker based on antiHER2-iron oxide nanoparticle bioconjugates. *The Analyst*. 139(11), 2858–66.
- Eskandari-Nojehdehi, M., Jafarizadeh-Malmiri, H., & Rahbar-Shahrouzi, J. (2018) Hydrothermal green synthesis of gold nanoparticles using mushroom (*Agaricus bisporus*) extract: Physico-chemical characteristics and antifungal activity studies. *Green Processing and Synthesis*. 7(1), 38–47.
- Eskandari-Nojehdehi, M., Jafarizadeh-Malmiri, H., & Jafarizad, A. (2018) Microwave Accelerated Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using Gum Arabic and their Physico-Chemical Properties Assessments. *Zeitschrift fur Physikalische Chemie*. 232(3), 325–

- 343.
- Gangapuram, B.R., Bandi, R., Alle, M., Dadigala, R., Kotu, G.M., & Guttena, V. (2018) Microwave assisted rapid green synthesis of gold nanoparticles using *Annona squamosa* L peel extract for the efficient catalytic reduction of organic pollutants. *Journal of Molecular Structure*. 1167, 305–315.
- Gandhi, A.D., Murugan, K., Umamahesh, K., Babujanathanam, R., Kavitha, P., & Selvi, A. (2019) Lichen *Parmelia sulcata* mediated synthesis of gold nanoparticles: an eco-friendly tool against *Anopheles stephensi* and *Aedes aegypti*. *Environmental Science and Pollution Research*. 26(23), 23886–23898.
- Garc, L. (2013) Introducing gold nanoparticle bioconjugates within the biological machinery. *Thèse*, 235.
- Gopinath, V., Priyadarshini, S., MubarakAli, D., Loke, M.F., Thajuddin, N., Alharbi, N.S., Yadavalli, T., Alagiri, M., & Vadivelu, J. (2019) Anti-*Helicobacter pylori*, cytotoxicity and catalytic activity of biosynthesized gold nanoparticles: Multifaceted application. *Arabian Journal of Chemistry*. 12(1), 33–40.
- Gubitosa, J., Rizzi, V., Lopodota, A., Fini, P., Laurenzana, A., Fibbi, G., Fanelli, F., Petrella, A., Laquintana, V., Denora, N., Comparelli, R., & Cosma, P. (2018) One pot environmental friendly synthesis of gold nanoparticles using *Punica Granatum* Juice: A novel antioxidant agent for future dermatological and cosmetic applications. *Journal of Colloid and Interface Science*. 521, 50–61.
- Hamelian, M., Varmira, K., & Veisi, H. (2018) 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, 71–79.
- Hamelian, M., Hemmati, S., Varmira, K., & Veisi, H. (2018) Green synthesis, antibacterial, antioxidant and cytotoxic effect of gold nanoparticles using *Pistacia Atlantica* extract. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 93, 21–30.
- Handayani, W., 2011, Pemanfaatan Tumbuhan Tropis untuk Biosintesis Nanopartikel Perak dan Aplikasinya Sebagai Indikator Kolorimetri Keberadaan Logam Berat, Tesis. Pascasarjana Program Studi Biologi FMIPA Universitas Indonesia
- Hartati, Y.W., Suryani, A.A., Agustina, M., Gaffar, S., & Anggraeni, A. (2019) A Gold Nanoparticle–DNA Bioconjugate–Based Electrochemical Biosensor for Detection of *Sus scrofa* mtDNA in Raw and Processed Meat. *Food Analytical Methods*. 12(11), 2591–2600.
- Herizchi, R., Abbasi, E., Milani, M., & Akbarzadeh, A. (2016) Current methods for synthesis of gold nanoparticles. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 44(2), 596–602.
- Hu, M., Chen, J., Li, Z.Y., Au, L., Hartland, G. V., Li, X., Marquez, M., & Xia, Y. (2006) Gold nanostructures: Engineering their plasmonic properties for biomedical applications. *Chemical Society Reviews*. 35(11), 1084–1094.
- Huang, Q., Luo, A., Jiang, L., Zhou, Y., Yang, Y., Liu, Q., & Zhang, C. (2019) Disinfection efficacy of green synthesized gold nanoparticles for medical disinfection applications. *African Health Sciences*. 19(1), 1441–1448.
- Izadiyan, Z., Shameli, K., Hara, H., & Mohd Taib, S.H. (2018) Cytotoxicity assay of biosynthesis gold nanoparticles mediated by walnut (*Juglans regia*) green husk extract. *Journal of Molecular Structure*. 1151, 97–105.
- Kadiyala, N.K., Mandal, B.K., Ranjan, S., & Dasgupta, N. (2018) Bioinspired gold nanoparticles decorated reduced graphene oxide nanocomposite using *Syzygium cumini* seed extract: Evaluation of its biological applications. *Materials Science and Engineering C*. 93, 191–205.
- Kanchi, S., Kumar, G., Lo, A.Y., Tseng, C.M., Chen, S.K., Lin, C.Y., & Chin, T.S. (2018) Exploitation of de-oiled jatropha waste for gold nanoparticles synthesis: A green approach. *Arabian Journal of Chemistry*. 11(2), 247–255.
- Katas, H., Lim, C.S., Nor Azlan, A.Y.H., Buang, F., & Mh Busra, M.F. (2019) Antibacterial activity of biosynthesized gold nanoparticles using biomolecules from *Lignosus rhinocerotis* and chitosan. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 27(2), 283–292.
- Kaur, B., Malecka, K., Cristaldi, D.A., Chay, C.S., Mames, I., Radecka, H., Radecki, J., & Stulz, E. (2018) Approaching single DNA molecule detection with an ultrasensitive electrochemical genosensor based on gold nanoparticles and cobalt-porphyrin DNA conjugates. *Chemical Communications*. 54(79), 11108–11111.
- Karlík, M. 2001. *Lattice Imaging in Transmission Electron Microscopy*. Department of Materials, Faculty of Nuclea
- Keshavamurthy, M., Srinath, B.S., & Rai, V.R. (2018) Phytochemicals-mediated green synthesis of gold nanoparticles using *Pterocarpus santalinus* L. (Red Sanders) bark extract and their antimicrobial properties. *Particulate Science and Technology*. 36(7), 785–790.
- Keshavarzi, M., Davoodi, D., Pourseyedi, S., & Taghizadeh, S. (2018) The effects of three types of alfalfa plants (*Medicago sativa*) on the biosynthesis of gold nanoparticles: an insight into phytomining. *Gold Bulletin*. 51(3), 99–110.
- Khairurrijal dan Mikrajuddin. 2009. Membangun

- Kemampuan Riset Nanomaterial di Indonesia. Bandung : ITB
- Khandanlou, R., Murthy, V., Saranath, D., & Damani, H. (2018) Synthesis and characterization of gold-conjugated *Backhousia citriodora* nanoparticles and their anticancer activity against MCF-7 breast and HepG2 liver cancer cell lines. *Journal of Materials Science*. 53(5), 3106–3118.
- Khoshnamvand, M., Ashtiani, S., Huo, C., Saeb, S.P., & Liu, J. (2019) Use of *Alcea rosea* leaf extract for biomimetic synthesis of gold nanoparticles with innate free radical scavenging and catalytic activities. *Journal of Molecular Structure*. 1179, 749–755.
- Kimling, J., Maier, M., Okenve, B., Kotaidis, V., Ballot, H., & Plech, A. (2006) Turkevich method for gold nanoparticle synthesis revisited. *Journal of Physical Chemistry B*. 110(32), 15700–15707.
- Kumar, P. Saravana, Jeyalatha, M.V., Malathi, J., & Ignacimuthu, S. (2018) Anticancer effects of one-pot synthesized biogenic gold nanoparticles (Mc-AuNps) against laryngeal carcinoma. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 44, 118–128.
- Kumar, I., Mondal, M., Meyappan, V., & Sakthivel, N. (2019) Green one-pot synthesis of gold nanoparticles using *Sansevieria roxburghiana* leaf extract for the catalytic degradation of toxic organic pollutants. *Materials Research Bulletin*. 117(April), 18–27.
- Kutchko, B.G. & Kim, A.G. (2006) Fly ash characterization by SEM-EDS. *Fuel*. 85(17–18), 2537–2544.
- Liu, B., Lu, L., Hua, E., Jiang, S., & Xie, G. (2012) Detection of the human prostate-specific antigen using an aptasensor with gold nanoparticles encapsulated by graphitized mesoporous carbon. *Microchimica Acta*. 178(1–2), 163–170.
- Li, S. & Drago, G.A. (2016) Bioconjugation and stabilisation of biomolecules in biosensors. (June), 59–68.
- Lim, S.H. & Park, Y. (2017) Green Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of Gold Nanoparticles Prepared Using Rosmarinic Acid. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 18(1), 659–667.
- Mariychuk, R., Fejer, J., Porubska, J., Grishchenko, L.M., & Lisnyak, V. V. (2019) Green synthesis and characterization of gold triangular nanoprisms using extract of *Juniperus communis* L. *Applied Nanoscience*. 0(0), 0.
- Liu, B. & Liu, J. (2019) Interface-Driven Hybrid Materials Based on DNA-Functionalized Gold Nanoparticles. *Matter*. 1(4), 825–847.
- Miri, A., Darroudi, M., Entezari, R., & Sarani, M. (2018) Biosynthesis of gold nanoparticles using *Prosopis farcta* extract and its in vitro toxicity on colon cancer cells. *Research on Chemical Intermediates*. 44(5), 3169–3177.
- Mirau, P.A., Smith, J.E., Chávez, J.L., Hagen, A., Kelley-loughnane, N., & Naik, R.R. (2017) Structured DNA Aptamer Interactions with Gold Nanoparticles.
- Mirkin, C.A., Letsinger, R.L., Mucic, R.C. and Storhoff, J.J., 1996. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature*. 382(6592), p.607.
- Mohd Taib, S.H., Shameli, K., Moozarm Nia, P., Etesami, M., Miyake, M., Rasit Ali, R., Abouzari-Lotf, E., & Izadiyan, Z. (2019) Electrooxidation of nitrite based on green synthesis of gold nanoparticles using *Hibiscus sabdariffa* leaves. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 95, 616–626.
- Mythili, R., Selvankumar, T., Srinivasan, P., Sengottaiyan, A., Sabastinraj, J., Ameen, F., Al-Sabri, A., Kamala-Kannan, S., Govarthanam, M., & Kim, H. (2018) Biogenic synthesis, characterization and antibacterial activity of gold nanoparticles synthesised from vegetable waste. *Journal of Molecular Liquids*. 262, 318–321.
- Naimi-Shamel, N., Pourali, P., & Dolatabadi, S. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles using *Fusarium oxysporum* and antibacterial activity of its tetracycline conjugant. *Journal de Mycologie Medicale*. 29(1), 7–13.
- Nagalingam, M., V. N., K., V., D.R., & Panneerselvam, A. (2018) Biosynthesis, characterization, and evaluation of bioactivities of leaf extract-mediated biocompatible gold nanoparticles from *Alternanthera bettzickiana*. *Biotechnology Reports*. 19.
- Nguyen, T.T.N., Vo, T.T., Nguyen, B.N.H., Nguyen, D.T., Dang, V.S., Dang, C.H., & Nguyen, T.D. (2018) Silver and gold nanoparticles biosynthesized by aqueous extract of burdock root, *Arctium lappa* as antimicrobial agent and catalyst for degradation of pollutants. *Environmental Science and Pollution Research*. 25(34), 34247–34261.
- Nishanthi, R., Malathi, S., S., J.P., & Palani, P. (2019) Green synthesis and characterization of bioinspired silver, gold and platinum nanoparticles and evaluation of their synergistic antibacterial activity after combining with different classes of antibiotics. *Materials Science and Engineering C*. 96, 693–707.
- Niu, J., Liu, Y., Wang, W., & Lin, W. (2019) A novel mitochondria-targetable probe for imaging endogenous deoxyribonucleic acid in biological systems. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 378(April), 57–65.
- Ouano, J.J.S., Que, M.C.O., Basilia, B.A., & Alguano, A.C. (2018) Controlling the absorption spectra of gold nanoparticles synthesized via green synthesis using brown seaweed (*Sargassum crassifolium*)

- extract. In *Key Engineering Materials*. Trans Tech Publications Ltd, pp. 78–82.
- Ovais, M., Khalil, A.T., Raza, A., Islam, N.U., Ayaz, M., Saravanan, M., Ali, M., Ahmad, I., by Dove Press, published (2018) IJN-157958-green-synthesis-of-gold-and-silver-nanoparticles-from-cannab.
- Shahid, M., & Shinwari, Z.K. (2018) Multifunctional theranostic applications of biocompatible green-synthesized colloidal nanoparticles. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 102(10), 4393–4408.
- Oyar, P., Sana, F.A., Nasser, B., & Durkan, R. (2018) Effect of green gold nanoparticles synthesized with plant on the flexural strength of heat-polymerized acrylic resin. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 21(10), 1291–1295.
- Patil, M.P., Bayarara, E., Subedi, P., Piad, L.L.A., Tarte, N.H., & Kim, G. Do (2019) Biogenic synthesis, characterization of gold nanoparticles using *Lonicera japonica* and their anticancer activity on HeLa cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 51(December 2018), 83–90.
- Patil, M.P., Seo, Y.B., Lim, H.K., & Kim, G. Do (2019) Biofabrication of gold nanoparticles using *Agrimonia pilosa* extract and their antioxidant and cytotoxic activity. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 12(3), 208–216.
- Pingarrón, J.M., Yáñez-Sedeño, P., & González-Cortés, A. (2008) Gold nanoparticle-based electrochemical biosensors. *Electrochimica Acta*. 53(19), 5848–5866.
- Poturnayová, A., Dzubinová, E., Buríková, M., Bízik, J., & Hianik, T. (2019) Detection of Breast Cancer Cells Using Acoustics Aptasensor Specific to HER2 Receptors. *Biosensors*. 9(2), 1–15.
- Princy, K.F. & Gopinath, Anu (2018) Optimization of physicochemical parameters in the biofabrication of gold nanoparticles using marine macroalgae *Padina tetrastrum* and its catalytic efficacy in the degradation of organic dyes. *Journal of Nanostructure in Chemistry*. 8, 333–342.
- Qian, L., Su, W., Wang, Y., Dang, M., Zhang, W., & Wang, C. (2019) Synthesis and characterization of gold nanoparticles from aqueous leaf extract of *Alternanthera sessilis* and its anticancer activity on cervical cancer cells (HeLa). *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 47(1), 1173–1180.
- Rashid, J.I.A. & Yusof, N.A. (2017) The strategies of DNA immobilization and hybridization detection mechanism in the construction of electrochemical DNA sensor: A review. *Sensing and Bio-Sensing Research*. 16, 19–31.
- Reetz, M.T., Helbig, W., Quaiser, S.A., Stimming, U., Breuer, N., & Vogel, R. (1995) Visualization of surfactants on nanostructured palladium clusters by a combination of STM and high-resolution TEM. *Science*. 267(5196), 367–369.
- Reetz, M.T. & Helbig, W. (1994) Size-Selective Synthesis of Nanostructured Transition Metal Clusters. *Journal of the American Chemical Society*. 116(16), 7401–7402
- Shamprasad, B.R., Keerthana, S., Megarajan, S., Lotha, R., Aravind, S., & Veerappan, A. (2019) Photosynthesized escin stabilized gold nanoparticles exhibit antidiabetic activity in L6 rat skeletal muscle cells. *Materials Letters*. 241, 198–201.
- Rohiman, A., Buchari, Amran, B., Juliastuti, E., & Idris, I. (2014) Sintesis, Karakterisasi, dan Aplikasi Gold Nanoparticle (AuNPs) pada Penumbuhan Silicon Nanowires. *Research and Development on Nanotechnology in Indonesia*. 1(2), 74–82.
- Shon, Y.-S., Chuc, S., & Voundi, P. (2009). *Stability of tetraoctylammonium bromide-protected gold nanoparticles: Effects of anion treatments. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 352(1-3), 12–17.
- Singh, A.K., Tiwari, R., Singh, V.K., Singh, P., Khadim, S.R., Singh, U., Laxmi, Srivastava, V., Hasan, S.H., & Asthana, R.K. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles from *Dunaliella salina*, its characterization and in vitro anticancer activity on breast cancer cell line. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 51(February), 164–176.
- Sovawi, A.C. & Kimia, J. (2016) Info Artikel. . 5(3).
- Sunderam, V., Thiyagarajan, D., Lawrence, A.V., Mohammed, S.S., & Selvaraj, A. (2018) In-vitro antimicrobial and anticancer properties of green synthesized gold nanoparticles using *Anacardium occidentale* leaves extract. *Saudi Journal of Biological Sciences*.
- Szcs, R., Balogh-Weiser, D., Sánta-Bell, E., Tóth-Szeles, E., Varga, T., Kónya, Z., Poppe, L., & Lagzi, I. (2019) Green synthesis and: In situ immobilization of gold nanoparticles and their application for the reduction of p-nitrophenol in continuous-flow mode. *RSC Advances*. 9(16), 9193–9197.
- Sutter, E., Zhang, B., Sutter, S., & Sutter, P. (2019) In situ electron microscopy of the self-assembly of single-stranded DNA-functionalized Au nanoparticles in aqueous solution. *Nanoscale*. 11(1), 34–44.
- Thakkar, K. N., Mhatre, S. S., & Parikh, R. Y. 2010. Biological Synthesis of Metallic Nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(2), 257–262.
- Torabi, S. & Lu, Y. (2014) ScienceDirect Functional DNA nanomaterials for sensing and imaging in living cells. , 88–95.
- Turkevich, J., Stevenson, P.C., & Hillier, J. (1951) A

- study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discussions of the Faraday Society*. 11(c), 55–75.
- Umamaheswari, C., Lakshmanan, A., & Nagarajan, N.S. (2018) Green synthesis, characterization and catalytic degradation studies of gold nanoparticles against congo red and methyl orange. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 178, 33–39.
- Usman, A.I., Aziz, A.A., & Noqta, O.A. (2018) Bio-synthesis of triangular and hexagonal gold nanoparticles using palm oil fronds' extracts at room temperature. *Materials Research Express*. 5(1).
- Usman, A.I., Aziz, A.A., & Noqta, O.A. (2019) Green sonochemical synthesis of gold nanoparticles using palm oil leaves extracts. *Materials Today: Proceedings*. 7, 803–807.
- Veena, S., Devasena, T., Sathak, S.S.M., Yavasve, M., & Vishal, L.A. (2019) Green Synthesis of Gold Nanoparticles from Vitex negundo Leaf Extract: Characterization and In Vitro Evaluation of Antioxidant–Antibacterial Activity. *Journal of Cluster Science*. 30(6), 1591–1597.
- Vijayan, R., Joseph, S., & Mathew, B. (2018) Eco-friendly synthesis of silver and gold nanoparticles with enhanced antimicrobial, antioxidant, and catalytic activities. *IET Nanobiotechnology*. 12(6), 850–856.
- Vijayan, R., Joseph, S., & Mathew, B. (2018) Eco-friendly synthesis of silver and gold nanoparticles with enhanced antimicrobial, antioxidant, and catalytic activities. *IET Nanobiotechnology*. 12(6), 850–856.
- Vijaya Kumar, P., Mary Jelastin Kala, S., & Prakash, K.S. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles using Croton Caudatus Geisel leaf extract and their biological studies. *Materials Letters*. 236, 19–22.
- Vimalraj, S., Ashokkumar, T., & Saravanan, S. (2018) Biogenic gold nanoparticles synthesis mediated by Mangifera indica seed aqueous extracts exhibits antibacterial, anticancer and anti-angiogenic properties. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 105, 440–448.
- Vijaya Kumar, P., Mary Jelastin Kala, S., & Prakash, K.S. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles using Croton Caudatus Geisel leaf extract and their biological studies. *Materials Letters*. 236, 19–22.
- Vijayan, R., Joseph, S., & Mathew, B. (2019) Anticancer, antimicrobial, antioxidant, and catalytic activities of green-synthesized silver and gold nanoparticles using Bauhinia purpurea leaf extract. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 42(2), 305–319.
- Wang, L., Xu, J., Yan, Y., Liu, H., Karunakaran, T., & Li, F. (2019) Green synthesis of gold nanoparticles from Scutellaria barbata and its anticancer activity in pancreatic cancer cell (PANC-1). *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 47(1), 1617–1627.
- Wang, Chung-Yu dan Li-Wei Wu. 2011. Reference Effects on Revisit Intentio Involvement As A Moderator. Taylor & Francis Group, LLC.
- Wang, C.C., Wu, S.M., Li, H.W., & Chang, H.T. (2016) Biomedical Applications of DNA-Conjugated Gold Nanoparticles. *ChemBioChem*, 1052–1062.
- Waclawek, S., Gončuková, Z., Adach, K., Fijałkowski, M., & Černík, M. (2018) Green synthesis of gold nanoparticles using Artemisia dracunculus extract: control of the shape and size by varying synthesis conditions. *Environmental Science and Pollution Research*. 25(24), 24210–24219.
- Yang, B., Qi, F., Tan, J., Yu, T., & Qu, C. (2019) Study of green synthesis of ultrasmall gold nanoparticles using citrus sinensis peel. *Applied Sciences (Switzerland)*. 9(12).
- Zayadi, R.A., Abu Bakar, F., & Ahmad, M.K. (2019) Elucidation of synergistic effect of eucalyptus globulus honey and Zingiber officinale in the synthesis of colloidal biogenic gold nanoparticles with antioxidant and catalytic properties. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 13(March), 100156.
- Zeng, S., Yong, K., & Roy, I. (2011) A Review on Functionalized Gold Nanoparticles for Biosensing Applications. , 491–506.
- Zhang, Y. Zhang, X. Wang, Z.M. Tang, Z.H. Lu, Hyper-Rayleigh scattering of protein-modified gold nanoparticles, *Anal. Biochem.* 320 (2003) 136e140.
- Zhao, S., Chen, D., Geng, Q., & Wang, Z. (2013) The highly conserved LAMMER / CLK2 protein kinases prevent germ cell overproliferation in Drosophila. *Developmental Biology*. 376(2), 163–170.
- Zhao, Y. & Xie, X. (2018) Yanling Zhao and Xianmei Xie. 29(2), 232–239.