

RECENT ADVANCES IN GREEN SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES FOR ANTIBACTERIAL AND ANTICANCER APPLICATION

¹⁾Dewi Apsari, ²⁾Munasir

¹⁾ Program Studi Fisika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, email: dewi.18023@mhs.unesa.ac.id

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

Abstrak

Nanopartikel perak (AgNPs) telah menjadi fokus utama dalam bidang nanoteknologi biomedis karena sifat antimikroba, antioksidan, dan sitotoksiknya yang luas. Namun, metode sintesis konvensional berbasis bahan kimia dan fisika seringkali menimbulkan dampak toksik bagi lingkungan serta membatasi aplikasi klinis karena rendahnya biokompatibilitas. Untuk itu, pendekatan *green synthesis* muncul sebagai alternatif yang lebih aman dan berkelanjutan, menggunakan sumber biologis seperti ekstrak tanaman dan mikroorganisme sebagai agen pereduksi alami. Artikel ini meninjau secara sistematis perkembangan terbaru dalam sintesis hijau AgNPs, dengan penekanan pada keunggulan mekanisme biosintetik dan dampak biologisnya terhadap bakteri patogen serta berbagai lini sel kanker. AgNPs hasil *green synthesis* terbukti efektif melawan bakteri multiresisten melalui induksi ROS dan disrupsi membran sel, serta menunjukkan efek sitotoksik selektif terhadap sel kanker melalui jalur apoptosis. Kebaruan dari tinjauan ini terletak pada analisis komparatif metode *green synthesis* terbaru, termasuk pendekatan berbasis tanaman, mikroba, dan teknologi hijau emergen, serta evaluasi mendalam terhadap mekanisme dan efikasi aktivitas antibakteri dan antikanker secara spesifik. Artikel ini juga membahas tantangan dalam standarisasi proses, regulasi, dan prospek klinis ke depan.

Kata Kunci: Perak nanopartikel, sintesis hijau, anti-bakteri, anti-cancer, ramah lingkungan

Abstract

Silver nanoparticles (AgNPs) have become a major focus in biomedical nanotechnology due to their broad-spectrum antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic properties. However, conventional chemical and physical synthesis methods often generate toxic environmental impacts and limit clinical applications because of their low biocompatibility. Therefore, green synthesis has emerged as a safer and more sustainable alternative, utilizing biological resources such as plant extracts and microorganisms as natural reducing agents. This article systematically reviews recent advances in the eco-friendly synthesis of AgNPs, with particular emphasis on biosynthetic mechanisms and their biological effects against pathogenic bacteria and various cancer cell lines. Green-synthesized AgNPs have demonstrated significant effectiveness against multidrug-resistant bacteria through reactive oxygen species (ROS) induction and cell membrane disruption, while also exhibiting selective cytotoxic effects on cancer cells via apoptosis pathways. The novelty of this review lies in its comparative analysis of recent green synthesis approaches, including plant-mediated, microbial-mediated, and emerging green technologies, together with a comprehensive evaluation of their antibacterial and anticancer mechanisms and efficacy. In addition, this article discusses current challenges related to process standardization, biosafety, regulatory aspects, and future clinical prospects of green-synthesized AgNPs.

Keywords: Silver nanoparticles, green synthesis, antibacterial, anticancer, eco-friendly

I. PENDAHULUAN

Nanopartikel adalah partikel dengan ukuran rentang 1–100 nanometer yang memiliki karakteristik unik dibandingkan material dalam skala makro, seperti luas permukaan spesifik yang tinggi, reaktivitas kimia yang tinggi, dan kemampuan penetrasi sel yang lebih besar (Reddy et al., 2021). Karakteristik ini membuat nanopartikel sangat potensial untuk berbagai aplikasi, termasuk dalam bidang biomedis dan lingkungan.

Salah satu nanopartikel yang paling banyak diteliti adalah nanopartikel perak (AgNPs). AgNPs memiliki sifat antimikroba, antioksidan, dan sitotoksik yang dapat dimanfaatkan dalam terapi kanker dan pengobatan infeksi bakteri multiresisten (Pallavi et al., 2022). Dalam bidang biomedis, nanopartikel perak menunjukkan efektivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serta memiliki potensi sebagai agen antibakteri terhadap bakteri patogen, termasuk yang resisten terhadap antibiotik (Singh et al., 2014). Selain itu, nanopartikel juga digunakan dalam sistem penghantaran obat yang lebih efektif dan selektif (Sarkar & Kotteeswaran, 2018). Sementara dalam bidang lingkungan, AgNPs berfungsi sebagai agen antimikroba dalam pengolahan air limbah, serta sebagai katalis untuk degradasi bahan pencemar organik berbahaya seperti pewarna industri (Taghavizadeh Yazdi et al., 2020). Keunggulan lain dari nanopartikel yang disintesis secara biologis adalah biokompatibilitas dan stabilitasnya, yang menjadikannya alternatif yang lebih aman dan efisien dibandingkan metode sintesis kimia konvensional (Sudha et al., 2017).

Meskipun nanopartikel perak (AgNPs) telah dikenal luas karena efektivitasnya dalam berbagai aplikasi biomedis dan lingkungan, metode sintesis konvensional yang melibatkan pendekatan kimia dan fisika masih menghadapi berbagai tantangan kritis. Proses ini umumnya menggunakan reagen kimia toksik seperti natrium borohidrida, formaldehida, dan senyawa organik volatil sebagai agen pereduksi, yang tidak hanya berisiko terhadap kesehatan manusia tetapi juga mencemari lingkungan (Palem et al., 2018). Selain itu, metode tersebut membutuhkan energi tinggi, kontrol suhu dan tekanan yang ketat, serta menghasilkan limbah berbahaya, sehingga menimbulkan masalah keberlanjutan (sustainability) baik dari aspek ekonomi maupun ekologi (Naveed et al., 2022; Sudha et al., 2017). Dalam jangka panjang, penggunaan bahan sintesis dalam sintesis nanopartikel dapat menyebabkan akumulasi zat toksik di lingkungan, dan peningkatan risiko resistensi mikroba akibat paparan residu logam berat atau reagen sisa. (Sarkar & Kotteeswaran, 2018).

Sebagai respons terhadap keterbatasan metode sintesis konvensional, pendekatan green synthesis atau sintesis hijau muncul sebagai solusi inovatif yang lebih aman dan berkelanjutan. Sintesis hijau memanfaatkan bahan biologis seperti ekstrak tumbuhan, mikroorganisme, atau produk metabolit alami sebagai agen pereduksi dan penstabil dalam pembentukan nanopartikel, sehingga menghilangkan kebutuhan akan bahan kimia toksik dan proses energi tinggi (Palem et al., 2018; Singh et al., 2014). Metode ini tidak hanya mengurangi jejak lingkungan tetapi juga lebih hemat biaya, karena dapat dilakukan dalam kondisi suhu dan tekanan normal serta menggunakan bahan baku yang mudah diperoleh (Rajput et al., 2020).

Selain keunggulan teknis dan ekonomi, pendekatan biosintetik ini menghasilkan nanopartikel yang lebih biokompatibel dan memiliki stabilitas tinggi karena keberadaan senyawa bioaktif alami seperti flavonoid, terpenoid, dan polifenol dalam ekstrak tumbuhan (Alsubki et al., 2021; Huq et al., 2022). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa nanopartikel perak hasil sintesis hijau memiliki aktivitas antibakteri dan antikanker yang lebih kuat, kemungkinan disebabkan oleh struktur permukaan yang lebih aktif secara biologis dan sifat toksisitas selektif terhadap sel patogen atau sel kanker (Pallavi et al., 2022). Melihat potensi besar dari nanopartikel perak hasil sintesis hijau dalam aplikasi biomedis dan lingkungan, serta semakin banyaknya penelitian dalam dekade terakhir, menjadi penting untuk mengkaji dan merangkum perkembangan tersebut secara sistematis. Sejumlah studi telah menunjukkan bahwa AgNPs yang dihasilkan melalui ekstrak tanaman, mikroorganisme, maupun bahan biogenik lainnya memiliki aktivitas antibakteri yang tinggi terhadap patogen multiresisten serta kemampuan sitotoksik terhadap berbagai jenis sel kanker, termasuk kanker payudara (MCF-7), usus besar (COLO205), dan prostat (LNCaP) (Reddy et al., 2021; Singh et al., 2014; Sudha et al., 2017). Berdasarkan uraian studi terdahulu tersebut, artikel review ini bertujuan untuk menyajikan kajian

komprehensif terhadap literatur terkini yang dipublikasikan pada jurnal internasional bereputasi mengenai metode *green synthesis* nanopartikel perak (AgNPs), serta mengevaluasi mekanisme pembentukan, aktivitas antibakteri dan antikanker, aspek biosafety, serta potensi dan tantangan pengembangannya menuju aplikasi biomedis dan industri di masa depan.

II. METODE

A. Basis Data yang Digunakan

Pencarian literatur dilakukan melalui empat basis data ilmiah utama untuk memastikan cakupan yang luas dan relevan, yaitu: Scopus, dan Google Scholar. Basis data ini dipilih karena memiliki indeksasi berkualitas tinggi, mencakup jurnal per-review terkemuka, dan relevan dengan bidang ilmu material dan biomedis.

B. Strategi Pencarian dan Kata Kunci

Pencarian sistematis dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci bebas dan istilah baku. Kata kunci yang digunakan meliputi:

- "Silver nanoparticles" OR "AgNPs"
- "Green synthesis" OR "biogenic synthesis" OR "eco-friendly"
- "Antibacterial" OR "anticancer" OR "biological activity"

Pencarian disesuaikan untuk setiap basis data menggunakan operator Boolean dan pengaturan khusus masing-masing. Fokus utama adalah menemukan studi mengenai sintesis hijau (*green synthesis*) nanopartikel perak menggunakan ekstrak tanaman atau mikroba serta evaluasi aktivitas biologisnya, khususnya antibakteri dan antikanker.

C. Rentang Tahun Publikasi

Literatur yang diseleksi dibatasi pada publikasi dari tahun 2014 hingga 2025 untuk menangkap perkembangan dan tren terbaru dalam bidang ini.

D. Kriteria Inklusi

Artikel dimasukkan apabila memenuhi kriteria berikut:

- Artikel penelitian asli (*original research*) atau tinjauan sistematis
- Melaporkan sintesis hijau (*green synthesis*) nanopartikel perak
- Menyediakan data uji aktivitas antibakteri dan/atau antikanker
- Dipublikasikan di jurnal terindeks dan per-reviewed
- Tersedia dalam teks lengkap berbahasa Inggris

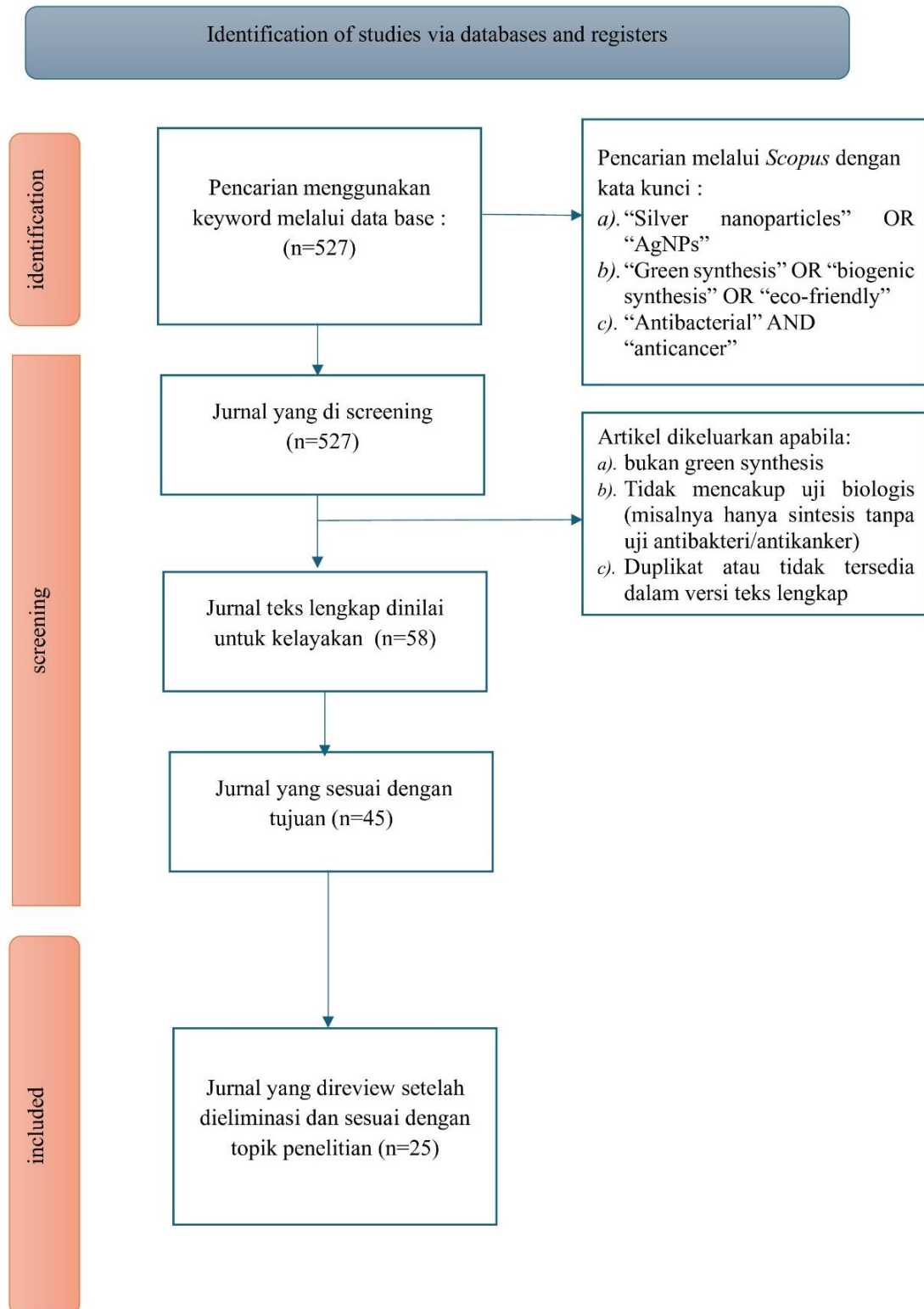
E. Kriteria Eksklusi

Artikel dikeluarkan apabila:

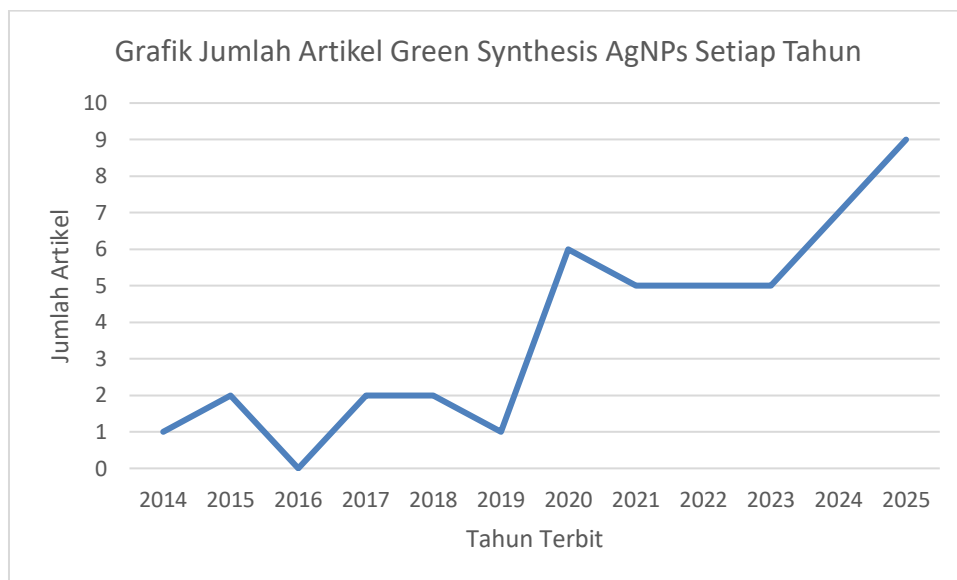
- Menggunakan metode sintesis konvensional/kimia (bukan *green synthesis*)
- Tidak mencakup uji biologis (misalnya hanya sintesis tanpa uji antibakteri/antikanker)
- Bukan artikel peer-reviewed, misalnya prosiding, paten, editorial
- Duplikat atau tidak tersedia dalam versi teks lengkap

F. Proses Seleksi dan Jumlah Artikel

Dari hasil pencarian awal di Scopus dengan menggunakan kata kunci "Silver nanoparticles" OR "AgNPs", "Green synthesis" OR "biogenic synthesis" OR "eco-friendly", "Antibacterial" AND "anticancer", diperoleh sekitar 527 artikel (tahap *identification*). Setelah proses penghapusan duplikasi dan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, tersisa 58 artikel; dan setelah difilter kembali dengan memilih hanya terpilih 45 artikel (tahap *screening*). Dan selanjutnya lebih spesifik difilter lagi sehingga 25 artikel dipilih sesuai tujuan dan topik utama studi ini (tahap *included*). Secara keseluruhan proses tahapan pemilihan artikel (diterbitkan di jurnal internasional bereputasi) sebagai sumber utama yang sangat relevan dengan tujuan dan topik ini disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram alur studi: review artikel jurnal internasional bereputasi



Gambar 2. Grafik jumlah artikel green synthesis AgNPs setiap tahun berdasarkan data *Scopus*.

Dari **Gambar 2** dapat dilihat bahwa jumlah artikel yang membahas green synthesis nanopartikel perak (AgNPs) dari tahun 2014 hingga 2025, terlihat adanya tren peningkatan yang signifikan dalam jumlah publikasi ilmiah setiap tahunnya. Pada periode awal, yakni tahun 2014 hingga 2019, jumlah artikel masih relatif rendah dengan jumlah artikel berkisar antara 0 hingga 2 per tahun. Tahun 2016 bahkan menunjukkan tidak adanya publikasi yang tercatat. Namun, mulai tahun 2020 terjadi lonjakan tajam dengan jumlah artikel mencapai 6, yang menandai awal dari meningkatnya perhatian terhadap topik ini. Fenomena ini kemungkinan berkaitan dengan meningkatnya kebutuhan akan material antibakteri dan ramah lingkungan, terutama dalam konteks pandemi COVID-19 yang memicu eksplorasi bahan aktif berbasis nanoteknologi.

Pada periode 2021 hingga 2023, jumlah artikel relatif stabil di angka 5 per tahun, menunjukkan bahwa green synthesis AgNPs mulai menjadi fokus penelitian yang konsisten dan berkelanjutan. Peningkatan yang kembali terjadi pada tahun 2024 dan mencapai puncaknya di tahun 2025 dengan total 9 artikel menegaskan bahwa pendekatan ramah lingkungan dalam sintesis nanopartikel perak semakin diminati oleh kalangan ilmiah. Secara keseluruhan, tren grafik ini mencerminkan berkembangnya kesadaran dan minat terhadap teknologi sintesis hijau sebagai solusi alternatif yang berkelanjutan dalam bidang nanoteknologi, khususnya untuk aplikasi medis, lingkungan, dan material fungsional.

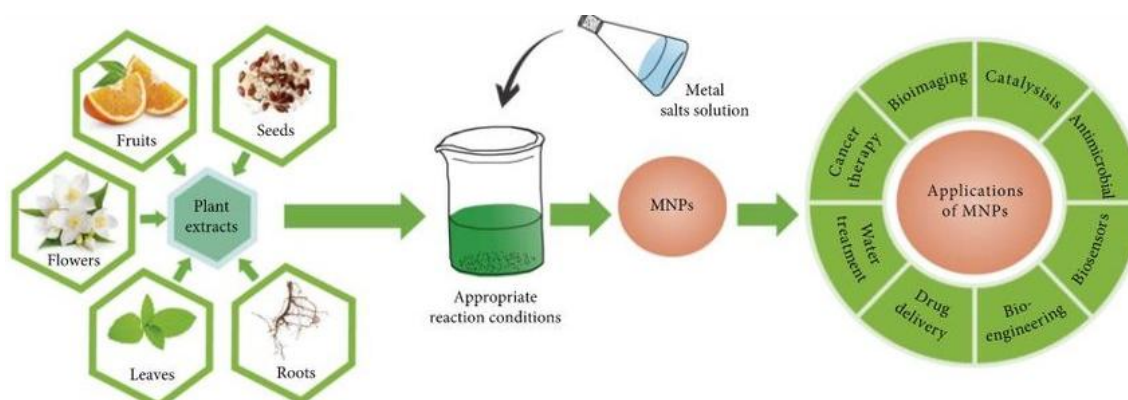
III. GREEN SYNTHESIS NANOPARTIKEL Ag (Ag NPs)

Metode green synthesis untuk pembuatan nanopartikel perak (AgNPs) telah mendapatkan perhatian luas sebagai alternatif dari pendekatan sintesis kimia dan fisika konvensional. Metode ini memanfaatkan sumber daya biologis seperti ekstrak tumbuhan, mikroorganisme (bakteri dan jamur), atau enzim sebagai agen pereduksi dan penstabil alami, yang menggantikan penggunaan bahan kimia toksik seperti natrium borohidrida (NaBH_4) atau hidrazin (Huq et al., 2022). Ekstrak tumbuhan, khususnya, mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenol, alkaloid, tanin, dan terpenoid, yang memiliki kemampuan mereduksi ion perak (Ag^+) menjadi bentuk elemental (Ag^0), sekaligus menstabilkan partikel yang terbentuk (Alsubki et al., 2021; Arya et al., 2018).

Kelebihan utama dari green synthesis antara lain adalah proses yang ramah lingkungan, tidak menghasilkan limbah berbahaya, serta hemat energi dan biaya. Proses sintesis dapat berlangsung pada suhu dan tekanan ruang, dan tidak memerlukan peralatan laboratorium yang kompleks. Selain itu, proses ini mendukung prinsip keberlanjutan dengan memanfaatkan limbah biomassa atau tanaman obat yang tersedia secara lokal, serta menghasilkan nanopartikel dengan biokompatibilitas tinggi (Azarbani & Shiravand, 2020; Bharadwaj et al., 2021). Nanopartikel perak hasil sintesis hijau telah menunjukkan aktivitas antimikroba yang

kuat terhadap berbagai bakteri patogen, termasuk strain resisten obat seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Shigella spp.* (Huq et al., 2022; Pungle et al., 2022). Aktivitas antibakteri ini umumnya dihasilkan dari kemampuan AgNPs untuk menembus dinding sel, mengganggu membran, menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), serta menghambat replikasi DNA dan sintesis protein mikroba.

Selain itu, sejumlah penelitian juga menunjukkan potensi aktivitas antikanker dari AgNPs yang disintesis secara biologis. Misalnya, AgNPs yang diperoleh dari ekstrak daun delima (*Punica granatum*) dan *Tridax procumbens* terbukti efektif menghambat pertumbuhan sel kanker serviks (HeLa) dan paru (A549) secara in vitro melalui mekanisme apoptosis dan sitotoksitas (Pungle et al., 2022; Sarkar & Kotteeswaran, 2018). Efek sitotoksik ini tergantung pada konsentrasi dan waktu paparan, dan tidak ditemukan efek toksik yang berarti pada sel normal, sehingga menjadikannya kandidat potensial untuk terapi kanker berbasis nanopartikel. Mekanisme secara umum green synthesis nanopartikel, disajikan pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Metode Green synthesis Metal Nanopartikel (MNPs) (diadaptasi dari Noah, 2022)

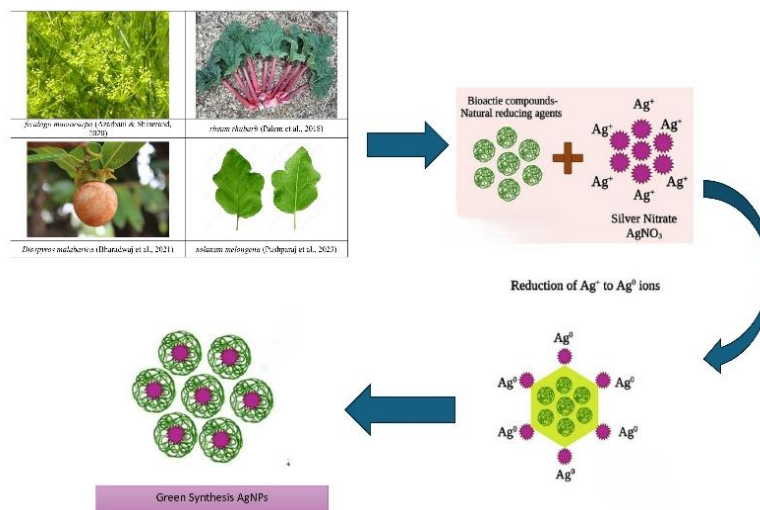
A. Plant-mediated synthesis

Salah satu pendekatan yang semakin banyak digunakan dalam sintesis nanopartikel perak (AgNPs) adalah green synthesis berbasis ekstrak daun tanaman. Daun dipilih karena mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder, seperti flavonoid, tanin, alkaloid, terpenoid, dan polifenol, yang berfungsi sebagai agen pereduksi untuk mengubah ion perak (Ag^+) menjadi bentuk elemental (Ag^0), serta bertindak sebagai penstabil (capping agent) untuk mencegah aglomerasi partikel selama proses pembentukan nanopartikel (Pushparaj et al., 2023; Reddy et al., 2021). Dibandingkan dengan metode kimia konvensional yang menggunakan reagen toksik dan energi tinggi, pendekatan ini dinilai lebih ramah lingkungan, hemat biaya, dan berkelanjutan (Sarkar & Kotteeswaran, 2018).

Prosedur umum sintesis AgNPs berbasis daun diawali dengan persiapan ekstrak bio-organik (misal daun, bunga, jamur) disajikan pada **Gambar 4**. Daun segar dicuci, direbus dalam air suling, dan disaring menggunakan kertas saring. Ekstrak ini kemudian dicampurkan dengan larutan perak nitrat (AgNO_3), biasanya dalam konsentrasi 1 mM, dengan rasio volume tertentu (misalnya 1:10). Campuran diinkubasi pada suhu terkontrol, dan terbentuknya nanopartikel ditandai dengan perubahan warna larutan dari hijau menjadi kuning hingga cokelat tua, akibat efek surface plasmon resonance (SPR). Proses ini kemudian dikonfirmasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis, dengan puncak serapan khas di sekitar 400–450 nm (Pungle et al., 2022).

Beberapa parameter reaksi penting yang sering dioptimalkan dalam proses ini meliputi suhu reaksi, pH, waktu inkubasi, dan rasio volume ekstrak terhadap larutan AgNO_3 . Suhu yang lebih tinggi dapat mempercepat reduksi ion perak, namun berisiko meningkatkan ukuran partikel. pH larutan memengaruhi muatan dan kestabilan nanopartikel, di mana pH netral hingga basa ringan (6–9) biasanya menghasilkan partikel yang lebih stabil. Waktu inkubasi bervariasi antara beberapa menit hingga beberapa jam, tergantung

komposisi ekstrak, dan rasio volume ekstrak menentukan keseimbangan antara kecepatan reaksi dan ukuran partikel akhir (Alsubki et al., 2021; Pungle et al., 2022)



Gambar 4. Mekanisme *green synthesis* menggunakan ekstrak daun, bunga, dan jamur (di adaptasi dari: Arun et al., 2014; Azarbani & Shiravand, 2020; Bharadwaj et al., 2021; Palem et al., 2018)

Selain daun, sumber agen biologis yang semakin banyak dimanfaatkan adalah ekstrak buah-buahan, karena buah mengandung senyawa metabolit sekunder seperti asam askorbat (vitamin C), flavonoid, tanin, antosianin, saponin, dan polifenol. Senyawa-senyawa ini mampu berperan ganda sebagai agen pereduksi (reducing agent) untuk mengubah ion perak (Ag^+) menjadi bentuk logam perak (Ag^0), serta sebagai agen penstabil (capping agent) yang mencegah aglomerasi partikel selama pembentukan nanopartikel (Bharadwaj et al., 2021).

Mekanisme biosintesis nanopartikel melibatkan interaksi antara senyawa fitokimia dan ion perak. Misalnya, asam askorbat dan flavonoid dapat mendonorkan elektron kepada ion Ag^+ , sehingga terjadi reduksi menjadi Ag^0 . Selain itu, gugus hidroksil dan karboksil dari senyawa tersebut juga dapat berikatan dengan permukaan nanopartikel, menstabilkannya dan memengaruhi ukuran serta morfologinya (Sarkar & Kotteeswaran, 2018). Proses ini biasanya ditandai dengan perubahan warna larutan dari bening menjadi coklat, sebagai indikator terbentuknya nanopartikel akibat efek surface plasmon resonance.

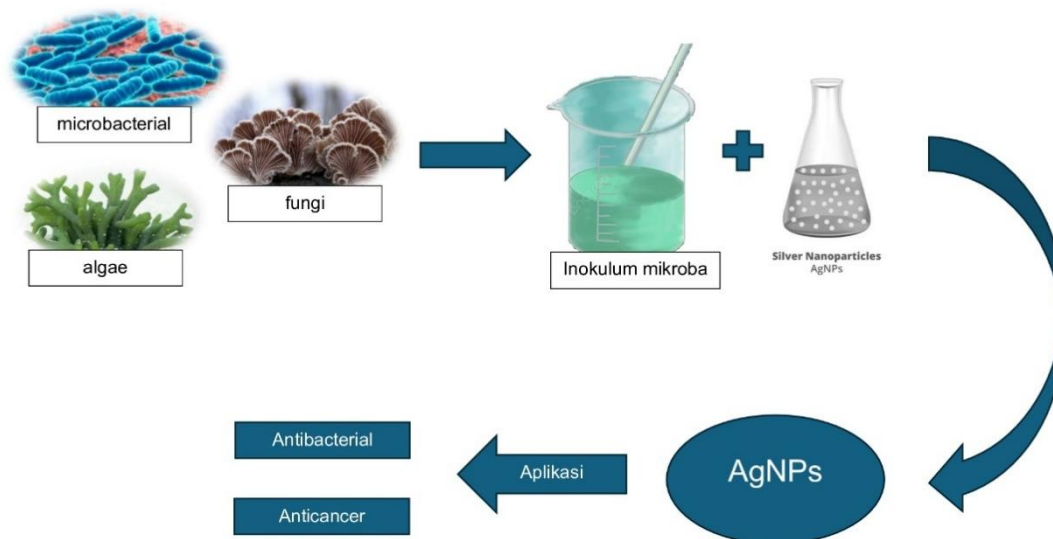
Beberapa buah telah berhasil digunakan dalam proses ini, seperti buah delima, jeruk, anggur, pepaya, dan *Diospyros malabarica* (buah khas India). Sebagai contoh, (Bharadwaj et al., 2021) melaporkan bahwa sintesis AgNPs menggunakan ekstrak buah *Diospyros malabarica* menghasilkan nanopartikel berukuran rata-rata 17,4 nm, berbentuk bulat, dan memiliki stabilitas tinggi. Karakterisasi dilakukan menggunakan berbagai teknik seperti UV-Vis, FTIR, TEM, dan XRD. Dalam studi ini, nanopartikel yang dihasilkan menunjukkan puncak serapan khas pada 430 nm, serta struktur kristalin face-centered cubic (FCC), mengindikasikan sintesis berhasil dan konsisten. Selain ramah lingkungan, nanopartikel hasil green synthesis juga menunjukkan aktivitas biologis yang signifikan, terutama dalam bidang antibakteri dan antikanker. AgNPs yang disintesis dari ekstrak *Diospyros malabarica* terbukti mampu menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat hingga >12 mm, serta menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker glioblastoma (U87-MG) dengan nilai IC_{50} sebesar 58,63 $\mu\text{g/mL}$ (Bharadwaj et al., 2021). Aktivitas ini diyakini berkaitan erat dengan kemampuan AgNPs menembus membran sel, menghasilkan stres oksidatif, serta mengganggu metabolisme dan replikasi DNA bakteri atau sel kanker.

B. Microbial synthesis

Biosintesis mikroba adalah penggunaan mikroorganisme sebagai agen biologis dalam proses reduksi ion Ag^+ menjadi Ag^0 . Biosintesis ini menawarkan alternatif yang ramah lingkungan, murah, dan efisien

dibandingkan metode kimia atau fisika konvensional (Wypij et al., 2021). Berbagai mikroorganisme telah berhasil dimanfaatkan dalam proses ini, di antaranya bakteri (misalnya *Lactobacillus acidophilus*), jamur (*Schizophyllum commune*), actinomycetes (*Pilimelia columellifera*), dan alga (Arun et al., 2014; Wypij et al., 2021). Mikroorganisme ini mampu memproduksi metabolit dan enzim tertentu yang dapat mereduksi ion perak menjadi bentuk nanopartikel secara ekstraseluler maupun intraseluler. Biosintesis ekstraseluler umumnya lebih disukai karena proses pemisahan nanopartikel dari media kultur menjadi lebih mudah (Arun et al., 2014).

Dalam mekanisme reduksi ion Ag^+ , sejumlah senyawa bioaktif dan enzim memainkan peran penting. Enzim seperti nitrat reduktase, NADH-dependent reductase, serta dehidrogenase diketahui berkontribusi dalam mentransfer elektron dari donor (misalnya NADH) ke ion Ag^+ , sehingga mengubahnya menjadi Ag^0 . Selain itu, protein, asam amino, polisakarida, dan peptida juga berfungsi sebagai agen penstabil (capping agent) untuk mencegah aglomerasi partikel dan menjaga kestabilannya (Arun et al., 2014; Wypij et al., 2021). Beberapa studi menunjukkan keberhasilan biosintesis AgNPs menggunakan mikroba tertentu. Misalnya, *Lactobacillus acidophilus* berhasil digunakan untuk mensintesis AgNPs dengan ukuran partikel berkisar 10–20 nm. Partikel ini menunjukkan morfologi sferis dan struktur kristalin, serta memiliki aktivitas antibakteri kuat terhadap *Escherichia coli* enteroagregatif resisten multiobat (MDR-EAEC) dan aktivitas antioksidan tinggi (Abishad et al., 2022). Sementara itu, AgNPs yang dihasilkan dari actinomycetes *Pilimelia columellifera* memiliki diameter rata-rata 13,2 nm dan menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 serta efektivitas terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif (Wypij et al., 2021). Secara keseluruhan, AgNPs hasil biosintesis mikroba tidak hanya menjanjikan sebagai agen antimikroba yang kuat, tetapi juga menunjukkan aktivitas antikanker dan biokompatibilitas yang baik, menjadikannya kandidat potensial untuk aplikasi dalam bidang kedokteran dan terapi antimikroba modern. Ilustrasi tahapan sintesis hijau dengan sumber bioreduktor microbial, algae dan fungsi disajikan pada **Gambar 5** (Arun et al., 2014; Wypij et al., 2021).



Gambar 5. Sintesis Nanopartikel Ag dengan beioreduktor dari Microbial

C. Emerging green routes

Dalam konteks nanoteknologi yang terus berkembang, istilah *emerging green routes* merujuk pada pendekatan-pendekatan sintesis nanopartikel yang inovatif, berkelanjutan, dan lebih ramah lingkungan dibandingkan metode konvensional. Pendekatan ini mencakup kombinasi teknologi hijau (seperti sonikasi, microwave, fotoreduksi) dengan sumber biologis (fitokimia, enzim, mikroorganisme), serta eksplorasi bahan-bahan limbah atau residu agroindustri sebagai agen reduksi dan stabilisasi (Arya et al., 2018; Bharadwaj et al., 2021). Salah satu pendekatan baru yang sedang dikembangkan adalah pemanfaatan limbah agroindustri, seperti kulit buah, ampas tanaman, atau sisa daun, yang kaya akan senyawa fitokimia aktif. Limbah ini tidak hanya mengurangi beban lingkungan tetapi juga menyediakan alternatif murah dan berkelanjutan untuk

sintesis AgNPs (Reddy et al., 2021). Selain itu, sistem berbasis enzim dan protein juga mulai diteliti untuk melakukan reduksi ion Ag^+ menjadi Ag^0 . Enzim seperti NADH-dependent reductase atau nitrat reductase yang diproduksi oleh mikroba atau tanaman berperan dalam transformasi ion logam menjadi nanopartikel yang stabil (Wypij et al., 2021).

Inovasi lainnya adalah penggunaan bioreaktor hijau, yang memungkinkan produksi nanopartikel dalam skala lebih besar dengan kontrol lingkungan dan konsistensi kualitas yang lebih tinggi. Beberapa studi juga melaporkan sintesis AgNPs melalui kombinasi biosintesis dan teknologi fisik, seperti pemanasan microwave, iradiasi ultrasonik, dan fotoreduksi, yang mempercepat proses reduksi dan meningkatkan homogenitas ukuran partikel (Alsubki et al., 2021; Palem et al., 2018). Pendekatan-pendekatan baru ini memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan metode biosintesis konvensional. Di antaranya adalah efisiensi reaksi yang lebih tinggi, waktu sintesis yang lebih singkat, kontrol ukuran dan morfologi nanopartikel yang lebih baik, serta potensi integrasi dengan aplikasi medis dan lingkungan yang lebih luas. Misalnya, (Bharadwaj et al., 2021) melaporkan bahwa sintesis AgNPs menggunakan buah *Diospyros malabarica* menghasilkan partikel berukuran 17,4 nm dengan aktivitas antibakteri dan antikanker yang signifikan, sekaligus mampu mereduksi polutan organik seperti 4-nitrofenol.

Dengan demikian, *emerging green routes* membuka peluang besar bagi pengembangan nanopartikel yang tidak hanya ramah lingkungan, tetapi juga multifungsi dan aplikatif dalam bidang kesehatan, industri, dan lingkungan. Pendekatan ini diharapkan menjadi solusi utama untuk mengatasi keterbatasan metode sintesis nanopartikel berbasis kimia yang selama ini menjadi tantangan dalam produksi skala besar yang aman dan berkelanjutan. Berikut adalah tabel perbandingan pendekatan *emerging green routes* dalam sintesis nanopartikel perak (AgNPs) dibandingkan dengan metode konvensional dan biosintesis klasik.

D. Comparative advantages

Green synthesis telah diakui sebagai pendekatan yang unggul dalam produksi nanopartikel perak (AgNPs) karena menawarkan sejumlah kelebihan dibandingkan metode sintesis fisik dan kimia. Perbedaan ini dapat dilihat dari aspek ukuran partikel, stabilitas, dan hasil sintesis (*yield*).

Green synthesis cenderung menghasilkan partikel dengan ukuran lebih kecil dan distribusi yang lebih seragam dibandingkan metode kimia atau fisika. Misalnya, studi oleh (Pushparaj et al., 2023) menunjukkan bahwa AgNPs yang disintesis menggunakan ekstrak daun *Solanum melongena* memiliki ukuran rata-rata sekitar 20,54 nm, dengan bentuk sferis dan dispersi yang baik. Sementara itu, metode kimia seperti reduksi oleh sodium borohidrat atau trisodium sitrat sering kali menghasilkan partikel dengan ukuran bervariasi dan aglomerasi tinggi akibat kurangnya agen penstabil alami (Bharadwaj et al., 2021).

Dalam *green synthesis*, keberadaan senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenol, tanin, dan alkaloid berfungsi ganda sebagai agen pereduksi dan penstabil, membentuk lapisan capping alami yang menjaga stabilitas koloid dan mencegah aglomerasi. Sebaliknya, metode kimia memerlukan senyawa sintetis seperti polyvinylpyrrolidone (PVP) atau cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) sebagai penstabil, yang dapat bersifat toksik dan berpotensi mencemari lingkungan serta membatasi aplikasi biomedis (Azarbani & Shiravand, 2020).

Green synthesis umumnya menawarkan hasil yang kompetitif bahkan tinggi pada kondisi yang lebih ringan (pH netral, suhu rendah, waktu singkat). Misalnya, dalam penelitian oleh (Pungle et al., 2022), AgNPs yang disintesis dengan ekstrak *Tridax procumbens* memberikan *yield* tinggi dalam waktu 30–60 menit pada suhu ruang, tanpa perlakuan tambahan energi tinggi seperti pemanasan berlebih atau iradiasi. Sebaliknya, metode fisik seperti ablasi laser atau metode kimia sering kali memerlukan energi tinggi, bahan beracun, dan waktu proses lebih panjang, serta tidak selalu menjamin kestabilan produk akhir. Dalam penelitian oleh (Alsubki et al., 2021), AgNPs yang disintesis dari ekstrak daun *Coriandrum sativum* menunjukkan aktivitas antibakteri dan antioksidan yang signifikan, dengan ukuran partikel sekitar 10–40 nm dan zeta potential -21,4 mV, menunjukkan stabilitas koloid yang baik. Ini dibandingkan dengan AgNPs hasil sintesis kimia yang menunjukkan ukuran lebih besar (>50 nm) dan kestabilan lebih rendah karena aglomerasi. Dengan mempertimbangkan aspek tersebut, *green synthesis* terbukti sebagai metode yang lebih aman, efisien, dan

sesuai untuk aplikasi biomedis dan lingkungan, sehingga semakin menjadi pilihan utama dalam produksi nanopartikel perak modern. Berikut adalah tabel perbandingan keunggulan metode *green synthesis* terhadap metode fisika dan kimia dalam sintesis nanopartikel perak (AgNPs), berdasarkan aspek ukuran partikel, stabilitas, dan hasil sintesis:

Tabel 1. Perbandingan *Green Synthesis* vs Metode Fisika/Kimia dalam Sintesis AgNPs

Aspek	Metode Fisika/Kimia	<i>Green Synthesis</i> (Biologis)
Ukuran partikel	30–100 nm (bisa tidak seragam); sering terjadi aglomerasi	10–40 nm; umumnya lebih kecil dan seragam (Alsubki et al., 2021; Pushparaj et al., 2023)
Stabilitas	Memerlukan penstabil sintetis (CTAB, PVP); toksisitas relatif tinggi	Senyawa bioaktif bertindak sebagai capping alami; stabilitas koloid tinggi
Produk nps	Tergantung parameter ketat (pH ekstrem, suhu tinggi); boros energi	Yield tinggi pada suhu ruang, pH netral, dan waktu reaksi singkat (Pungle et al., 2022)
Kondisi reaksi	Energi tinggi, bahan toksik, waktu lama	Kondisi ringan, tanpa bahan kimia berbahaya
Aplikasi biomedis	Terbatas karena residu bahan kimia	Lebih biokompatibel dan aman untuk aplikasi medis dan lingkungan

IV. ANTIBACTERIAL APPLICATION

A. *Mechanisms of action*

Dalam sintesis hijau, senyawa bioaktif dari ekstrak tumbuhan atau mikroorganisme seperti flavonoid, fenolik, terpenoid, alkaloid, dan protein berperan sebagai agen pereduksi dan penstabil (capping agents). Senyawa ini tidak hanya membantu mereduksi ion Ag^+ menjadi Ag^0 , tetapi juga melapisi permukaan AgNPs, memberikan stabilitas koloidal dan meningkatkan bioaktivitas. Contohnya dalam studi (Pungle et al., 2022), pada ekstrak daun *Tridax procumbens* mengandung peptida, polyphenol seperti peucenin, serta terpenoid seperti lupanyl acid, yang memperkuat sifat antibakteri AgNPs melalui sinergi aksi kimia dan fisik.

Ukuran partikel AgNPs yang diperoleh melalui metode biosintesis umumnya berkisar antara 10 hingga 50 nm, dan beberapa studi mencatat ukuran rata-rata di bawah 20 nm. Ukuran ini berkontribusi terhadap luas permukaan yang tinggi dan kemampuan penetrasi ke dalam sel bakteri yang lebih efisien. Selain itu, nilai zeta potential negatif yang cukup tinggi (misalnya -20 mV hingga -25 mV) mencerminkan stabilitas koloid yang baik dan kemampuan interaksi yang kuat dengan permukaan sel bakteri (Pushparaj et al., 2023; Sudha et al., 2017). Interaksi awal terjadi pada membran sel bakteri melalui gaya elektrostatis antara muatan negatif dari dinding sel bakteri dengan muatan positif dari permukaan AgNPs atau ion perak (Ag^+). Interaksi ini mengganggu integritas membran sel, menyebabkan kebocoran elektrolit dan protein, dan pada akhirnya memicu lisis sel (Singh et al., 2014). Berikut tabel penelitaian sebelumnya tentang *green synthesis* sebagai antibacterial.

Di dalam sel, AgNPs dapat menstimulasi pembentukan reactive oxygen species (ROS) seperti superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida. ROS ini bersifat toksik dan mampu merusak berbagai struktur seluler, termasuk lipid membran, protein struktural, serta materi genetik. Beberapa studi menunjukkan bahwa paparan AgNPs menyebabkan peningkatan signifikan stres oksidatif pada bakteri, yang berkontribusi besar terhadap kematian sel mikroba (Alsubki et al., 2021; Pallavi et al., 2022). Selain itu, ion Ag^+ yang dilepas dari permukaan nanopartikel juga berinteraksi dengan gugus tiol ($-\text{SH}$) pada enzim dan protein penting dalam sel, mengakibatkan inaktivasi enzim dan gangguan aktivitas biologis esensial. Ion perak juga dapat menyisip ke dalam struktur DNA dan RNA, sehingga menghambat replikasi dan transkripsi genetik (Huq et al., 2022).

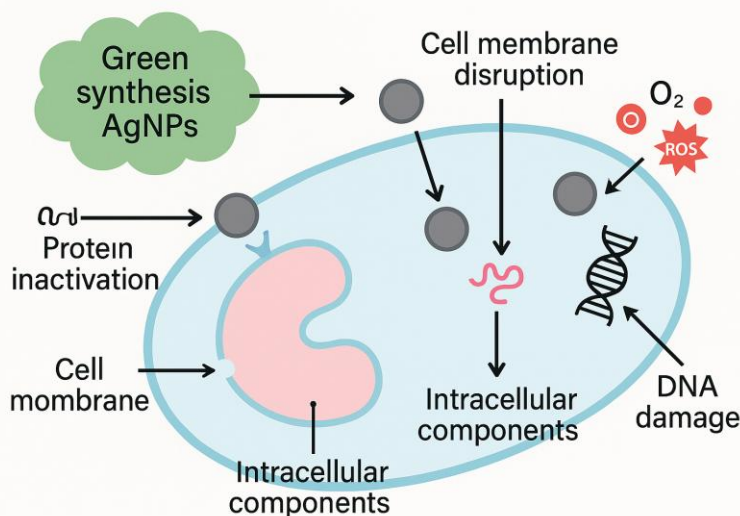
Pengamatan lainnya menunjukkan bahwa AgNPs hasil biosintesis juga efektif dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri. Biofilm merupakan struktur pelindung kompleks yang sering menjadi penyebab utama resistensi terhadap antibiotik. AgNPs dapat menurunkan produksi eksopolisakarida dan menghambat sinyal quorum sensing yang diperlukan untuk pembentukan biofilm. Studi menggunakan AgNPs dari ekstrak *Solanum melongena* dan *Coriandrum sativum* menunjukkan efektivitas penghambatan

pembentukan biofilm oleh bakteri seperti *E. coli*, *P. aeruginosa*, dan *S. aureus* (Alsubki et al., 2021; Pushparaj et al., 2023).

Tabel 2. Aktivitas antibakteri AgNPs disintesis dengan metode Green Synthesis menggunakan berbagai sumber bioreduktor

Sumber bioreduktor	Ukuran Partikel / Konsentrasi	Target Bakteri	Hasil Aktivitas	Sumber referensi
<i>Schizophyllum Commune</i> (Jamur)	1–100 nm	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. fluorescens</i>	Aktivitas antibakteri signifikan & antifungal	(Arun et al., 2014)
<i>Prosopis Juliflora</i>	10–50 nm	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Aktivitas kuat terhadap <i>E. coli</i> & katalitik	(Arya et al., 2018)
Rhubarb Root Extract	5–50 nm	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Aktivitas antibakteri & antikanker (HeLa)	(Palem et al., 2018)
<i>Ferulago Macrocarpa</i>	14–25 nm	<i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>B. cereus</i> , <i>E. coli</i>	Aktivitas terhadap bakteri & jamur	(Azarbani & Shiravand, 2020)
<i>Helichrysum Graveolens</i>	11 nm	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Aktivitas antibakteri & antioksidan	(Taghavizadeh Yazdi et al., 2020)
<i>Perilla Frutescens</i>	25.71 nm	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>	Inhibisi tertinggi terhadap <i>E. coli</i>	(Reddy et al., 2021)
Actinobacteria	~13.2 nm	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	MIC: 8–128 µg/ml, MBC: 64–256 µg/ml	(Wypij et al., 2021)
<i>Coriandrum Sativum</i>	-	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Aktivitas antibakteri & sitotoksik	(Alsubki et al., 2021)
Ekstrak Tanaman Obat	-	Tidak spesifik	Aktivitas antimikroba dan antitumor	(Alharbi et al., 2022)
Berbagai Sumber Biogenik (Review)	-	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , dll.	Mekanisme antimikroba beragam	(Huq et al., 2022)
<i>Streptomyces Hirsutus</i> Snpga-8	18.99 nm	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i>	Aktivitas signifikan, IC50: 31.41 µg/mL	(Pallavi et al., 2022)
<i>Lactobacillus Acidophilus</i>	10–20 nm	Multi-drug resistant EAEC (<i>E. coli</i>)	MIC: 7.8 mg/L, MBC: 15.6 mg/L	(Abishad et al., 2022)
Carboxymethyl Cellulose (Cmc)	-	<i>K. oxytoca</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. aureus</i>	Aktivitas kuat terhadap Gram ± bakteri	(Salem et al., 2022)
<i>Diospyros Malabarica</i> (Buah)	17.4 nm	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	Zona hambat 6–13 mm, IC50: 58.63 µg/mL	(Bharadwaj et al., 2021)
<i>Tridax Procumbens</i>	11.1–45.4 nm	<i>E. coli</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Efektif terhadap isolat MDR	(Pungle et al., 2022)
<i>Acer Oblongifolium</i>	-	<i>E. coli</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus paramycoides</i>	Efektivitas tinggi terhadap <i>E. coli</i>	(Naveed et al., 2022)

Secara keseluruhan, hasil review ini menegaskan bahwa AgNPs hasil sintesis hijau memiliki potensi besar sebagai agen antibakteri multifungsi (**Tabel 2**). Mekanisme aksinya yang kompleks yang mencakup interaksi permukaan, pelepasan ion Ag^+ , stres oksidatif, dan penghambatan biofilm membuatnya efektif terhadap berbagai jenis bakteri, termasuk yang resisten terhadap antibiotik konvensional (**Gambar 6**). Pendekatan biosintetik ini tidak hanya lebih ramah lingkungan, tetapi juga dapat menghasilkan nanopartikel dengan stabilitas tinggi dan aktivitas biologis yang superior.



Gambar 6. Mekanisme green synthesis AgNPs pada anti bakteri (diadaptasi dari: Pungle et al., 2022)

Silver nanoparticles (AgNPs) bekerja sebagai agen antibakteri melalui beberapa mekanisme utama:

1. **Produksi Reactive Oxygen Species (ROS):** AgNPs merangsang produksi spesies oksigen reaktif seperti radikal hidroksil dan superoksida. ROS ini menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap lipid, protein, dan DNA bakteri yang akhirnya mengarah pada kematian sel.
2. **Disrupsi Membran Sel:** AgNPs berikatan dengan membran sel bakteri, menyebabkan peningkatan permeabilitas dan kebocoran isi sel. Interaksi ini menyebabkan lisis sel dan kerusakan struktural yang fatal.
3. **Interferensi DNA dan Protein:** Ion perak (Ag^+) dari AgNPs mengikat gugus tiol pada protein enzim dan basa nitrogen pada DNA, yang menghambat replikasi DNA dan sintesis protein bakteri.

B. Spectrum of activity

AgNPs menunjukkan spektrum aktivitas antibakteri yang luas terhadap:

1. **Bakteri Gram-Negatif:** seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Meskipun memiliki lapisan luar LPS, struktur ini justru memfasilitasi penetrasi AgNPs. Meskipun bakteri Gram-negatif memiliki membran luar yang kompleks yang mengandung lipopolisakarida (LPS), struktur ini justru memungkinkan interaksi dan penetrasi AgNPs dengan lebih mudah ke dalam sel bakteri. AgNPs dapat menempel pada permukaan sel, menembus membran, dan mengganggu proses vital seperti sintesis protein, pernapasan sel, serta menyebabkan kerusakan DNA.
2. **Bakteri Gram-Positif:** seperti *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus subtilis*. Dinding sel tebal dari peptidoglikan tidak menghalangi efektivitas AgNPs, meskipun resistensi relatif lebih tinggi dibanding Gram-negatif. Hal ini disebabkan oleh dinding sel Gram-positif yang lebih tebal dan kaya peptidoglikan, yang dapat memperlambat penetrasi AgNPs. Meski demikian, struktur tersebut tidak sepenuhnya menghalangi aksi AgNPs, yang tetap dapat menginduksi stres oksidatif, merusak dinding sel, dan menyebabkan kebocoran isi sel.

Dengan demikian, AgNPs berpotensi digunakan sebagai agen antimikroba luas spektrum, efektif terhadap berbagai jenis bakteri patogen dari kedua kelompok, termasuk strain yang telah menunjukkan resistensi terhadap antibiotik. Hal ini menjadikan AgNPs kandidat kuat dalam pengembangan terapi alternatif untuk infeksi bakteri, baik di bidang medis maupun farmasi.

4.3. Recent studies & efficacy data

Berikut adalah tabel perbandingan diameter zona hambat dan konsentrasi MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) dari berbagai studi mengenai AgNPs yang disintesis secara hijau:

Tabel 3. Efektivitas anti-bakteri AgNPs dengan berbagai sumber Bioreduktor

Sumber Bioreduktor	Ukuran Agnps (nm)	Bakteri Target	Zona Hambat (mm)	Mic (µg/ML)	Efektivitas Relatif	Sumber referensi
Buah <i>Diospyros Malabarica</i>	17.4	<i>S. aureus</i> (Gram +)	8.4 (500 µg/mL)	Tidak tersedia	Sedang	(Bharadwaj et al., 2021)
Buah <i>Diospyros Malabarica</i>	17.4	<i>E. coli</i> (Gram -)	13.1 (1000 µg/mL)	Tidak tersedia	Tinggi	(Bharadwaj et al., 2021)
Daun <i>Perilla Frutescens</i>	25.71	<i>S. aureus</i> (Gram +)	13.0	Tidak tersedia	Sedang	(Reddy et al., 2021)
Daun <i>Perilla Frutescens</i>	25.71	<i>E. coli</i> (Gram -)	18.0	Tidak tersedia	Tinggi	(Reddy et al., 2021)
Daun <i>Tridax Procumbens</i>	11.1–45.4	<i>E. coli</i> (Gram -)	~13 (estimasi)	Tidak tersedia	Sedang	(Pungle et al., 2022)
Daun <i>Coriandrum Sativum</i>	~20 (asumsi)	<i>S. aureus</i> (Gram +)	~13 (tidak kuantitatif)	Tidak tersedia	Sedang	(Alsubki et al., 2021)
Daun <i>Coriandrum Sativum</i>	~20 (asumsi)	<i>E. coli</i> (Gram -)	~13 (tidak kuantitatif)	Tidak tersedia	Sedang	(Alsubki et al., 2021)
<i>Actinobacteria</i> Strain SF23	13.2	<i>S. aureus</i> (Gram +)	~10 (asumsi)	8	Tinggi	(Wypij et al., 2021)
<i>Actinobacteria</i> Strain SF23	13.2	<i>E. coli</i> (Gram -)	~10 (asumsi)	8	Tinggi	(Wypij et al., 2021)

Berdasarkan **Tabel 3.** efektivitas relatif nanopartikel perak (AgNPs) hasil sintesis hijau dari berbagai sumber bioreduktor menunjukkan variasi yang signifikan tergantung pada jenis bakteri target, ukuran partikel, dan sumber reduktor yang digunakan. Secara umum, AgNPs cenderung menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi terhadap bakteri Gram negatif (*E. coli*) dibandingkan Gram positif (*S. aureus*). Hal ini terlihat pada AgNPs dari buah *Diospyros malabarica* dan daun *Perilla frutescens*, yang menghasilkan zona hambat lebih besar terhadap *E. coli* (13,1 mm dan 18 mm) dibandingkan *S. aureus* (8,4 mm dan 13 mm), meskipun ukuran partikel relatif kecil (17,4–25,7 nm). Selain itu, *Tridax procumbens* dan *Coriandrum sativum* menunjukkan efektivitas sedang dengan zona hambat berkisar sekitar 13 mm terhadap *E. coli* maupun *S. aureus*, namun tidak didukung oleh data MIC yang tersedia. Secara keseluruhan, data ini mengindikasikan bahwa efektivitas antibakteri AgNPs tidak hanya bergantung pada ukuran partikel, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh komposisi kimia dari senyawa bioreduktor serta konsentrasi yang digunakan. Perbedaan dalam efektivitas antara bakteri Gram positif dan Gram negatif juga dapat dijelaskan oleh struktur dinding sel bakteri, di mana membran luar Gram negatif lebih rentan terhadap penetrasi nanopartikel logam.

V. ANTICANCER APPLICATION

A. Mechanisms of cytotoxicity

Nanopartikel perak (AgNPs) yang disintesis secara hijau menggunakan bahan biogenik seperti ekstrak tanaman telah terbukti memiliki aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap berbagai jenis sel kanker. Interaksi awal AgNPs dengan sel kanker dimulai dari penempelan partikel pada membran sel, yang dipermudah oleh ukuran partikel yang kecil (<50 nm) dan permukaan bermuatan yang dikondisikan oleh senyawa bioaktif dari ekstrak tanaman. Senyawa tersebut, seperti flavonoid, terpenoid, dan alkaloid, tidak hanya berfungsi sebagai agen reduktor dan penstabil, tetapi juga meningkatkan afinitas AgNPs terhadap

membran sel kanker (Alsubki et al., 2021; Pungle et al., 2022). Proses ini memungkinkan internalisasi AgNPs secara endositosis ke dalam sitoplasma sel kanker.

Setelah masuk ke dalam sel, AgNPs berperan sebagai pemicu stres oksidatif melalui pembentukan reactive oxygen species (ROS) seperti superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($OH^\bullet$). Akumulasi ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan biomolekul penting, termasuk lipid membran, protein, dan asam nukleat. Beberapa penelitian melaporkan bahwa peningkatan kadar ROS akibat paparan AgNPs berbanding lurus dengan penurunan viabilitas sel kanker, seperti pada sel glioblastoma (U87-MG), sel kanker paru-paru (A549), dan sel kanker payudara (MCF-7) (Alsubki et al., 2021; Bharadwaj et al., 2021; Taghavizadeh Yazdi et al., 2020).

Kerusakan oksidatif akibat ROS juga menyebabkan disfungsi mitokondria yang ditandai dengan penurunan potensial membran mitokondria ($\Delta\Psi_m$), pelepasan sitokrom c ke sitoplasma, dan aktivasi jalur intrinsik apoptosis. Aktivasi caspase-9 dan caspase-3 merupakan langkah lanjut dari jalur ini yang berujung pada kematian sel terprogram (apoptosis) (Salem et al., 2022). Selain itu, ion perak (Ag^+) yang dilepaskan secara bertahap dari AgNPs berinteraksi langsung dengan gugus tiol (-SH) pada protein penting, mengganggu aktivitas enzim dan menyebabkan denaturasi protein struktural dan fungsional. Berikut (Tabel 4) adalah penelitian sebelumnya tentang *green synthesis* AgNPs sebagai antikanker.

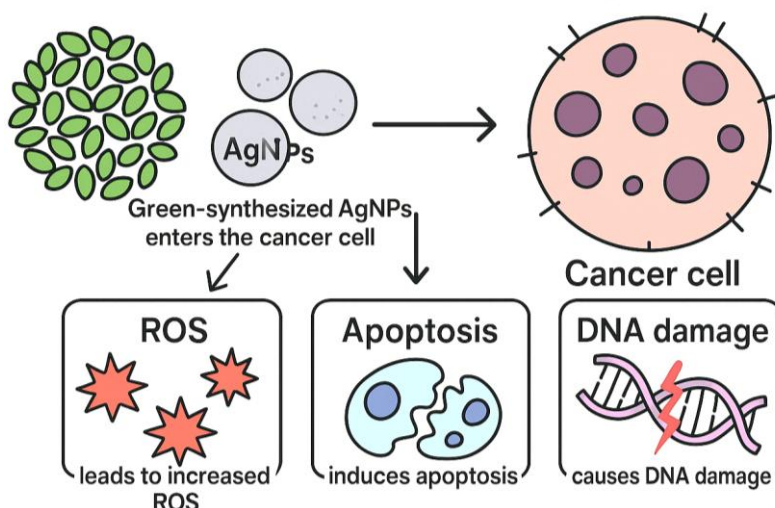
AgNPs juga diketahui menyebabkan kerusakan DNA secara langsung, baik melalui interkalasi maupun fragmentasi untai DNA. Beberapa studi menunjukkan bahwa perlakuan AgNPs pada sel kanker menyebabkan munculnya ekor komet dalam uji comet assay dan peningkatan aktivitas p53 sebagai penanda respon sel terhadap kerusakan DNA (Singh et al., 2014; Wypij et al., 2021). Bersamaan dengan itu, AgNPs dapat menghentikan siklus sel (cell cycle arrest), terutama pada fase G2/M atau S, sehingga menghambat replikasi dan proliferasi sel kanker secara efektif.

Senyawa bioaktif dari bahan biogenik berperan penting dalam memperkuat efek sitotoksik AgNPs. Flavonoid, polifenol, dan peptida dari ekstrak tanaman seperti *Tridax procumbens*, *Diospyros malabarica*, dan *Helichrysum graveolens* tidak hanya mempercepat proses reduksi ion perak, tetapi juga bertindak sebagai agen pro-apoptotik alami yang mendukung efek antikanker. Senyawa-senyawa ini memungkinkan sintesis AgNPs yang lebih stabil, lebih selektif terhadap sel kanker, serta minim toksisitas terhadap sel normal (Pungle et al., 2022; Reddy et al., 2021; Taghavizadeh Yazdi et al., 2020). Oleh karena itu, pendekatan sintesis hijau AgNPs menawarkan strategi yang menjanjikan dalam pengembangan terapi kanker berbasis nanoteknologi yang lebih aman dan efisien.

Tabel 4. Aktivitas anti-cancer AgNPs disintesis dengan metode Green Synthesis menggunakan berbagai sumber bioreduktor

Sumber Biogenik	Ukuran Partikel / Konsentrasi	Target Sel Kanker	Hasil Aktivitas	Penulis & Tahun
<i>Anabaena Doliolum</i> (Cyanobacteria)	10–50 nm	<i>Dalton's lymphoma, colo205</i>	Apoptosis, aktivitas sitotoksik kuat	(Singh et al., 2014)
<i>Lippia Nodiflora</i>	30–60 nm	MCF-7 (payudara)	Sitotoksik dosis-tergantung	(Sudha et al., 2017)
<i>Anthemis Atropatana</i>	38.89 nm	HT29 (kolon)	Apoptosis & efek sitotoksik signifikan	(Dehghanizade et al., 2018)
<i>Punica Granatum</i>	41–69 nm	HeLa (serviks)	IC50: 100 μ g/mL, DNA fragmentasi	(Sarkar & Kotteeswaran, 2018)
Rhubarb Root Extract	5–50 nm	HeLa	Sitotoksik kuat dibanding kontrol	(Palem et al., 2018)
Ekstrak Tanaman Obat	-	Tidak spesifik	Aktivitas antitumor disebutkan	(Alharbi et al., 2022)

<i>Streptomyces Hirsutus Snpga-8</i>	18.99 nm	A549 (paru)	IC50: 31.41 $\mu\text{g/mL}$	(Pallavi et al., 2022)
<i>Diospyros Malabarica</i>	17.4 nm	U87-MG (glioblastoma)	IC50: $58.63 \pm 5.74 \mu\text{g/mL}$	(Bharadwaj et al., 2021)
<i>Tridax Procumbens</i>	11.1–45.4 nm	A549 (paru)	IC50: 42.70 $\mu\text{g/mL}$	(Pungle et al., 2022)
<i>Acer Oblongifolium</i>	-	HeLa, MCF-7	IC50: 6.22 (HeLa), 9.43 mg/mL (MCF-7)	(Naveed et al., 2022)
<i>Atropa Acuminata</i>	-	HeLa	IC50: 5.418 $\mu\text{g/mL}$	(Rajput et al., 2020)
<i>Solanum Melongena</i>	20.54 nm	Tidak spesifik	Apoptosis sel kanker diamati	(Pushparaj et al., 2023)



Gambar 7. Mekanisme *green synthesis* AgNPs pada anti kanker (Diadaptasi dari: Wypij et al., 2021)

Silver nanoparticles (AgNPs) hasil sintesis hijau telah menunjukkan potensi sebagai agen antikanker melalui berbagai mekanisme molekuler, antara lain:

1. **Induksi apoptosis:** AgNPs meningkatkan produksi Reactive Oxygen Species (ROS), yang menyebabkan stres oksidatif, kerusakan mitokondria, fragmentasi DNA, dan akhirnya memicu kematian sel terprogram (apoptosis) (Wypij et al., 2021).
2. **Penghambatan proliferasi sel kanker:** AgNPs dapat mengganggu ekspresi gen regulator siklus sel seperti p53, Bcl-2, dan Bax, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker (Pushparaj et al., 2023).
3. **Efek sitotoksik selektif:** Ukuran kecil, permukaan bermuatan, dan kemampuan penetrasi yang baik memungkinkan AgNPs berinteraksi lebih efisien dengan sel kanker dibanding sel normal, menjadikannya kandidat terapi target yang menjanjikan (Arun et al., 2014).

B. In Vitro Studies

Berbagai uji laboratorium telah membuktikan aktivitas antikanker AgNPs secara in vitro terhadap berbagai lini sel kanker manusia:

1. *Diospyros malabarica*-AgNPs menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel glioblastoma U87-MG dengan nilai IC50 sebesar $58.63 \pm 5.74 \mu\text{g/mL}$ (Bharadwaj et al., 2022).
2. *Tridax procumbens*-AgNPs menunjukkan efek penghambatan pertumbuhan sel A549 (kanker paru) dengan IC50 sebesar 42.70 $\mu\text{g/mL}$ (Pungle et al., 2022).
3. AgNPs dari *Perilla frutescens* efektif terhadap lini sel COLO205 (kanker kolon) dan LNCaP (kanker prostat) dengan morfologi apoptosis seperti blebbing membran dan fragmentasi inti sel (Reddy et al., 2021).

4. *Solanum melongena*-AgNPs juga terbukti efektif menurunkan viabilitas sel MDA-MB-231 (kanker payudara) dan menginduksi apoptosis dini (Pushparaj et al., 2023).

Uji MTT, LDH release, analisis ROS, dan staining apoptosis telah digunakan untuk mendeteksi pengaruh AgNPs terhadap viabilitas dan jalur kematian sel kanker.

5.3. In Vivo Studi

Beberapa studi *in vivo* telah menunjukkan bahwa AgNPs hasil *green synthesis* memiliki potensi besar sebagai agen antibakteri dan antikanker, namun sekaligus mengungkap tantangan terkait keamanan biologisnya.

1. AgNPs hasil sintesis menggunakan biomassa tumbuhan memiliki aktivitas antibakteri yang tinggi dan berpotensi untuk aplikasi biomedis (Iravani et al., 2014).
2. AgNPs hasil *green synthesis* mampu menghambat pertumbuhan sel kanker melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan induksi apoptosis (Sharma et al., 2023).
3. Studi *in-vivo*, mengindikasikan adanya potensi bioakumulasi AgNPs pada organ seperti hati, ginjal, dan limpa yang dapat memicu stres oksidatif dan respons inflamasi (Wypij et al., 2021).
4. Toksisitas AgNPs dipengaruhi oleh ukuran partikel, dosis, dan lama paparan. Di sisi lain, Alharbi et al. (2022) melaporkan bahwa AgNPs biosintesis memiliki aktivitas antikanker yang baik dengan toksisitas lebih rendah terhadap sel normal dibandingkan AgNPs sintetis kimia (Zhang et al., 2022)
5. Hingga saat ini belum tersedia standar baku terkait dosis aman, produksi skala industri, dan evaluasi keamanan jangka panjang AgNPs. Oleh karena itu, diperlukan penelitian *in vivo* yang lebih komprehensif terkait biodistribusi, farmakokinetika, imunotoksitas, dan standarisasi metode sintesis untuk mendukung aplikasi klinis AgNPs yang aman dan efektif (Choudhary et al., 2022 dan Ong & Nyam, 2022).

VII. CHALLENGE & PROSPECTS

A. Challenges



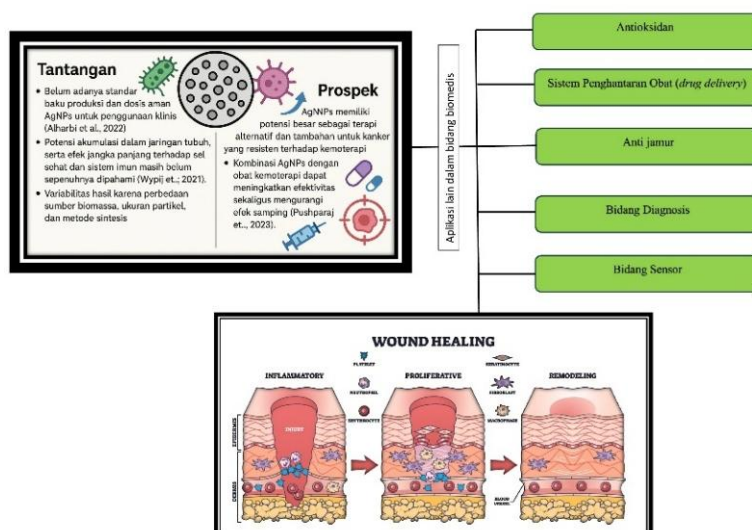
Gambar 8. Tantangan *Green Synthesis* AgNPs sebagai *anti-bacterial* dan *anticancer*

Meskipun perkembangan sintesis hijau nanopartikel perak (AgNPs) menunjukkan potensi besar dalam aplikasi antibakteri dan antikanker, masih terdapat beberapa tantangan dan kesenjangan penelitian yang perlu diperhatikan. Sebagian besar penelitian saat ini masih berfokus pada pengujian *in vitro*, sementara studi *in vivo* terkait biodistribusi, farmakokinetika, metabolisme, serta keamanan jangka panjang AgNPs hasil *green synthesis* masih sangat terbatas (Sharma et al., 2023). Selain itu, data mengenai imunotoksitas dan pengaruh AgNPs terhadap mikrobiota normal juga belum memadai, padahal aspek tersebut sangat penting untuk

menjamin keamanan penggunaan biomedis secara berkelanjutan (Murphy et al., 2024). Potensi akumulasi AgNPs dalam jaringan tubuh, serta efek jangka panjang terhadap sel sehat dan sistem imun juga masih belum sepenuhnya dipahami (Wypij et al., 2021). Tantangan lainnya adalah belum tersedianya standar baku terkait produksi skala industri maupun dosis aman AgNPs untuk penggunaan klinis (Alharbi et al., 2022). Di samping itu, variasi sumber biomassa, ukuran partikel, dan metode sintesis sering menghasilkan AgNPs dengan karakteristik fisikokimia yang tidak konsisten, sehingga memengaruhi reproduktibilitas, stabilitas, dan skalabilitas produksi (Iravani et al., 2019). Oleh karena itu, penelitian di masa depan perlu diarahkan pada standarisasi metode sintesis, evaluasi keamanan biologis secara komprehensif, serta pengembangan proses produksi yang stabil, reproduktif, dan skalabel untuk mendukung translasi AgNPs ramah lingkungan menuju aplikasi klinis dan industri.

B. Prospects

1. AgNPs memiliki potensi besar sebagai terapi alternatif dan tambahan untuk kanker yang resisten terhadap kemoterapi.
2. Kombinasi AgNPs dengan obat kemoterapi dapat meningkatkan efektivitas sekaligus mengurangi efek samping (Pushparaj et al., 2023).
3. Teknologi formulasi berbasis AgNPs untuk penghantaran obat yang ditargetkan ke sel tumor semakin dikembangkan dalam bidang nanomedisin.



Gambar 9. Chalange dan Prospects untuk Ag NPs sebagai material anti-bakteri dan anti-Cancer, serta aplikasi lain dalam bidang Bio medis.

VIII. PENUTUP

A. Kesimpulan

Green synthesis nanopartikel perak (AgNPs) merupakan pendekatan yang menjanjikan dalam pengembangan nanomaterial biomedis karena memanfaatkan sumber biologis seperti ekstrak tanaman, mikroorganisme, dan enzim sebagai agen pereduksi yang lebih aman dan ramah lingkungan dibandingkan metode sintesis konvensional. Berdasarkan kajian literatur terkini, metode ini mampu menghasilkan AgNPs dengan stabilitas, biokompatibilitas, dan aktivitas biologis yang baik. AgNPs hasil *green synthesis* terbukti efektif sebagai agen antibakteri melalui mekanisme pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), disrupsi membran sel, dan penghambatan replikasi DNA bakteri, termasuk pada bakteri multiresisten. Selain itu, AgNPs juga menunjukkan aktivitas antikanker melalui induksi apoptosis, penghambatan siklus sel, dan sitotoksitas selektif terhadap berbagai lini sel kanker. Meskipun demikian, masih terdapat beberapa tantangan yang perlu diperhatikan, seperti keterbatasan studi *in vivo*, aspek *biosafety*, standarisasi metode sintesis, serta belum tersedianya protokol baku untuk aplikasi klinis dan produksi skala industri. Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang berfokus pada evaluasi keamanan biologis, farmakokinetika, dan reproduktibilitas

sintesis sangat diperlukan untuk mendukung pengembangan AgNPs ramah lingkungan menuju aplikasi biomedis dan industri yang lebih luas.

B. Saran

Berdasarkan hasil kajian literatur ini, disarankan agar penelitian selanjutnya difokuskan pada standarisasi protokol *green synthesis* AgNPs, mengingat perbedaan jenis biomassa, konsentrasi, dan kondisi reaksi dapat menghasilkan variasi signifikan dalam ukuran, bentuk, serta aktivitas biologis nanopartikel. Produksi dalam skala besar masih memerlukan pengembangan teknologi seperti bioreaktor hijau terintegrasi. Potensi kombinasi AgNPs dengan obat kemoterapi atau antibiotik juga menjadi bidang yang menjanjikan untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

- Abishad, P., Vergis, J., Unni, V., Ram, V. P., Niveditha, P., Yasur, J., Juliet, S., John, L., Byrappa, K., Nambiar, P., Kurkure, N. V., Barbuddhe, S. B., & Rawool, D. B. (2022). Green Synthesized Silver Nanoparticles Using *Lactobacillus Acidophilus* as an Antioxidant, Antimicrobial, and Antibiofilm Agent Against Multi-drug Resistant Enterococcal *Escherichia Coli*. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 14(5), 904–914. <https://doi.org/10.1007/s12602-022-09961-1>
- Alharbi, N. S., Alsubhi, N. S., & Felimban, A. I. (2022). Green synthesis of silver nanoparticles using medicinal plants: Characterization and application. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 15(3), 109–124. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2022.06.012>
- Alsubki, R., Tabassum, H., Abudawood, M., Rabaan, A. A., Alsobaie, S. F., & Ansar, S. (2021). Green synthesis, characterization, enhanced functionality and biological evaluation of silver nanoparticles based on *Coriander sativum*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(4), 2102–2108. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.055>
- Arun, G., Eyini, M., & Gunasekaran, P. (2014). Green synthesis of silver nanoparticles using the mushroom fungus *Schizophyllum commune* and its biomedical applications. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 19(6), 1083–1090. <https://doi.org/10.1007/s12257-014-0071-z>
- Alharbi, N. S., et al. (2022). Optimization, characterization, and anticancer potential of silver nanoparticles biosynthesized using *Olea europaea*. *International Journal of Biomaterials*, 2022, 6859637. <https://doi.org/10.1155/2022/6859637>
- Arya, G., Kumari, R. M., Gupta, N., Kumar, A., Chandra, R., & Nimesh, S. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using *Prosopis juliflora* bark extract: reaction optimization, antimicrobial and catalytic activities. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(5), 985–993. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1354302>
- Azarbani, F., & Shiravand, S. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles by *Ferulago macrocarpa* flowers extract and their antibacterial, antifungal and toxic effects. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(1), 41–49. <https://doi.org/10.1080/17518253.2020.1726504>
- Bharadwaj, K. K., Rabha, B., Pati, S., Choudhury, B. K., Sarkar, T., Gogoi, S. K., Kakati, N., Baishya, D., Kari, Z. A., & Edinur, H. A. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using *diospyros malabarica* fruit extract and assessments of their antimicrobial, anticancer and catalytic reduction of 4-nitrophenol (4-np). *Nanomaterials*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/nano11081999>
- Choudhary, A., Singh, S., & Ravichandiran, V. (2022). Toxicity, preparation methods and applications of silver nanoparticles: an update. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32(9), 650–661. <https://doi.org/10.1080/15376516.2022.2064257>
- Dehghanizade, S., Arasteh, J., & Mirzaie, A. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using *Anthemistropatana* extract: characterization and in vitro biological activities. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(1), 160–168. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1304402>
- Huq, A., Rahman, M. M., & Balusamy, S. R. (2022). Green Synthesis and Potential Antibacterial Applications of. *Polymers*, 14(1), 1–22.
- Hamida, R. S., Abdelmeguid, N. E., Ali, M. A., Bin-Meferij, M. M., & Khalil, M. I. (2022). Green biogenic silver nanoparticles, therapeutic uses, recent advances, risk assessment, challenges, and future perspectives. *Journal of King Saud University – Science*, 34(5), 102174. DOI: 10.1016/j.jksus.2022.102174.
- Iravani, S., Korbekandi, H., Mirmohammadi, S. V., & Zolfaghari, B. (2014). Green synthesis of silver nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, 16(2), 610–626. <https://doi.org/10.1039/C3GC41428F>

- Murphy, M., Ting, K., Zhang, X., Soo, C., & Zheng, Z. (2024). Toxicological Aspects, Safety Assessment, and Green Toxicology of Silver Nanoparticles (AgNPs) – Critical Review: State of the Art. *Nanomaterials*, **14**(2), 156. DOI: 10.3390/nano14020156.
- Naveed, M., Bukhari, B., Aziz, T., Zaib, S., Mansoor, M. A., Khan, A. A., Shahzad, M., Dablood, A. S., Alruways, M. W., Almalki, A. A., Alamri, A. S., & Alhomrani, M. (2022). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using the Plant Extract of *Acer oblongifolium* and Study of Its Antibacterial and Antiproliferative Activity via Mathematical Approaches. *Molecules*, **27**(13), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules27134226>
- Noah, N. M. dan P. M. N. (2022). Green synthesis of nanomaterials from sustainable materials for biosensors and drug delivery. *Sensors International*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.2112.04740>
- Ong, W. T. J., & Nyam, K. L. (2022). Evaluation of silver nanoparticles in cosmeceutical and potential biosafety complications. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **29**(4), 2085–2094. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.01.035>
- Palem, R. R., Ganesh, S. D., Kronekova, Z., Sláviková, M., Saha, N., & Saha, P. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles and biopolymer nanocomposites: A comparative study on physico-chemical, antimicrobial and anticancer activity. *Bulletin of Materials Science*, **41**(2), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s12034-018-1567-5>
- Pallavi, S. S., Rudayni, H. A., Bepari, A., Niazi, S. K., & Nayaka, S. (2022). Green synthesis of Silver nanoparticles using *Streptomyces hirsutus* strain SNPGA-8 and their characterization, antimicrobial activity, and anticancer activity against human lung carcinoma cell line A549. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **29**(1), 228–238. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.084>
- Pungle, R., Nile, S. H., Makwana, N., Singh, R., Singh, R. P., & Kharat, A. S. (2022). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using the *Tridax procumbens* Plant Extract and Screening of Its Antimicrobial and Anticancer Activities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**. <https://doi.org/10.1155/2022/9671594>
- Pushparaj, K., Balasubramanian, B., Kandasamy, Y., Arumugam, V. A., Kaliannan, D., Arumugam, M., Abdulrahman Alodaini, H., Atef Hatamleh, A., Pappuswamy, M., & Meyyazhagan, A. (2023). Green synthesis, characterization of silver nanoparticles using aqueous leaf extracts of *Solanum melongena* and in vitro evaluation of antibacterial, pesticidal and anticancer activity in human MDA-MB-231 breast cancer cell lines. *Journal of King Saud University - Science*, **35**(5), 102663. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2023.102663>
- Rajput, S., Kumar, D., & Agrawal, V. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles using Indian Belladonna extract and their potential antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and larvicidal activities. *Plant Cell Reports*, **39**(7), 921–939. <https://doi.org/10.1007/s00299-020-02539-7>
- Reddy, N. V., Li, H., Hou, T., Bethu, M. S., Ren, Z., & Zhang, Z. (2021). Phytosynthesis of silver nanoparticles using *perilla frutescens* leaf extract: Characterization and evaluation of antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 15–29. <https://doi.org/10.2147/IJN.S265003>
- Salem, S. S., Hashem, A. H., Sallam, A. A. M., Doghish, A. S., Al-Askar, A. A., Arishi, A. A., & Shehabeldine, A. M. (2022). Synthesis of Silver Nanocomposite Based on Carboxymethyl Cellulose: Antibacterial, Antifungal and Anticancer Activities. *Polymers*, **14**(16). <https://doi.org/10.3390/polym14163352>
- Sarkar, S., & Kotteswaran, V. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles from aqueous leaf extract of Pomegranate (*Punica granatum*) and their anticancer activity on human cervical cancer cells. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **9**(2). <https://doi.org/10.1088/2043-6254/aac590>
- Singh, G., Babele, P. K., Shahi, S. K., Sinha, R. P., Tyagi, M. B., & Kumar, A. (2014). Green synthesis of silver nanoparticles using cell extracts of *Anabaena doliolum* and screening of its antibacterial and antitumor activity. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **24**(10), 1354–1367. <https://doi.org/10.4014/jmb.1405.05003>
- Sudha, A., Jeyakanthan, J., & Srinivasan, P. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles using *Lippia nodiflora* aerial extract and evaluation of their antioxidant, antibacterial and cytotoxic effects. *Resource-Efficient Technologies*, **3**(4), 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.reffit.2017.07.002>
- Sharma, D., Kanchi, S., & Bisetty, K. (2023). Green synthesis of silver nanoparticles: methods, biological applications, delivery and toxicity. *Materials Advances*, **4**, 1123–1154. <https://doi.org/10.1039/D2MA01105K>
- Taghavizadeh Yazdi, M. E., Amiri, M. S., Akbari, S., Sharifalhoseini, M., Nourbakhsh, F., Mashreghi, M., EhsanYousefi, Abbasi, M. R., Modarres, M., & Es-haghi, A. (2020). Green Synthesis of Silver

- Nanoparticles Using *Helichrysum graveolens* for Biomedical Applications and Wastewater Treatment. *BioNanoScience*, 10(4), 1121–1127. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00794-2>
- Vishwanath, N., Whitaker, C., Allu, S., et al. (2022). Silver as an antibiotic-independent antimicrobial: Review of current formulations and clinical relevance. *Surgical Infections*, 23(9), 769–780. <https://doi.org/10.1089/sur.2022.229>
- Wypij, M., Jędrzejewski, T., Trzcińska-Wencel, J., Ostrowski, M., Rai, M., & Golińska, P. (2021). Green Synthesized Silver Nanoparticles: Antibacterial and Anticancer Activities, Biocompatibility, and Analyses of Surface-Attached Proteins. *Frontiers in Microbiology*, 12(April). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.632505>
- Zhang, J., Wang, F., Yalamarty, S. S. K., Filipczak, N., Jin, Y., & Li, X. (2022). Nano silver-induced toxicity and associated mechanisms. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 1851–1864. <https://doi.org/10.2147/IJN.S355131>