Pengaruh Kecepatan Pengadukan terhadap Karakteristik Nanopartikel Fe_3O_4 dengan Pelapisan Permukaan berbasis Polivinil Alkohol dan Glutaraldehid sebagai agen *Crosslinker*

Lale Budi Hutami Rahayu[1)], Ika Oktavia Wulandari[1)], Djoko Herry Santjojo[2)], Akhmad Sabarudin[1)*]

[1)] Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya
[2)] Jurusan Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya

Diterima 27 Juli 2017, direvisi 27 Februari 2018

ABSTRAK

Penelitian nanopartikel Fe_3O_4 banyak dilakukan karena sifat unik dari Fe_3O_4 yang memiliki sifat magnet, tidak beracun, biokompatible dan mudah didegradasi sehingga menarik untuk diteliti kegunaannya sebagai sistem pengiriman obat (*drug delivery system).* Nanopartikel besi oksida berhasil disintesis dengan metode kopresipitasi dengan variasi kecepatan pengadukan. Variasi kecepatan pengadukan yaitu 180 rpm (sampel A), 250 rpm (sampel B) dan 320 rpm (sampel C). Analisis FTIR pada nanopartikel Fe_3O_4, terdapat serapan pada ~585 cm^{-1} untuk sampel A dan B yang menunjukkan adanya ikatan Fe-O magnetit dan serapan pada ~623 cm^{-1} yang tidak terlalu tajam untuk maghemit. Sedangkan untuk sampel B hanya terdapat serapan pada ~623 cm^{-1} yang tajam untuk maghemit (γ-Fe_2O_3) karena Fe_3O_4 kubik tidak terbentuk. Analisis SEM tidak menunjukkan perbedaan morfologi yang signifikan terhadap variasi kecepatan. Dari analisis XRD diketahui ukuran kristal untuk sampel A dan B masing-masing sebesar 6,4192 nm dan 9,5513 nm sedangkan untuk sampel C tidak dapat dihitung ukuran kristalnya karena banyak fasa besi oksida yang terdapat di dalamnya sehingga sulit untuk mencari nilai FWHMnya. Analisis ESR untuk sampel nanopartikel menunjukkan sifat Fe_3O_4 adalah ferromagnetik.

Kata kunci: Nanopartikel, Magnetit (Fe_3O_4), Kopresipitasi, Polivinil alkohol, Glutaraldehid.

ABSTRACT

Research on Fe_3O_4 nanoparticles is mostly done because of the unique nature of Fe_3O_4 which has magnetic properties, non-toxic, biocompatible and easily degraded so it is interesting to investigate as a drug delivery system. This nanoparticles were successfully synthesized by coprecipitation method with variations of stirring rate were 180 rpm (sample A), 250 rpm (sample B) and 320 rpm (sample C). FTIR analysis of Fe_3O_4 nanoparticles, was absorption at ~585 cm^{-1} for samples A and B showing the presence of Fe-O magnetite bond and absorption at ~623 cm^{-1} which were not very sharp for maghemite. However the sample B, only absorption at ~623 cm^{-1} which is sharp for maghemite (γ-Fe_2O_3) because of Fe_2O_3 cubic is not formed. SEM analysis did not show significant morphological differences in velocity variation. From XRD analysis known that the crystal size for samples A and B respectively of 6.4192 nm and 9.5513 nm for sample C could not be calculated because of many iron oxide phases present in it, so it is difficult to find FWHM. ESR analysis of nanoparticle samples shown Fe_3O_4 properties were ferromagnetic.

Keywords: Nanoparticles, Magnetite (Fe_3O_4), Copresipitation, Polyvinyl Alcohol, Glutaraldehyde

PENDAHULUAN

Nanopartikel memiliki karakteristik yang unik sehingga menarik untuk diteliti. Nanopartikel banyak dikembangkan dalam berbagai bidang salah satunya dalam bidang biomedis sebagai agen *drug delivery system* [1]. *Drug delivery* merupakan sistem pengiriman obat yang dapat menghantarkan obat menuju ke sel target spesifik. Sementara untuk kebutuhan *drug delivery* umumnya digunakan material berbasis nanopartikel yang memiliki sifat

---
*Corresponding author:
Phone : +62341575838
E-mail: sabarjpn@ub.ac.id

biokompatibel, biodegradabel dan tidak beracun [2]. Nanopartikel magnetit Fe_3O_4 merupakan salah satu besi oksida yang memenuhi karakteristik sebagai agen *drug delivery* [3]. Selain itu, sifat magnet dari material ini meningkatkan kemampuan menghantarkan obat menuju ke sel target dengan bantuan medan magnet eksternal [4]. Nanopartikel magnetit mudah mengalami oksidasi sehingga dibutuhkan suatu material yang dapat digunakan untuk melapisi nanopartikel Fe_3O_4. Material berbasis polimer atau surfaktan dapat digunakan sebagai *coating* karena adanya ikatan silang polimer sehingga dapat mencegah koagulasi dan menghasilkan partikel yang monodispersi [5].

Polimer polivinil alkohol (PVA) diketahui mampu menstabilkan nanopartikel karena sifat hidrofiliknya dengan menurunkan penggumpalan nanopartikel sehingga mampu mengasilkan nanopartikel yang lebih stabil. Selain itu sifatnya yang *biodegradable* dan tidak beracun sehingga dapat digunakan di dalam tubuh sebagai agen pelapis *drug delivery* [6]. Namun sifat hidrofilik dari PVA dapat mengurangi keefektifannya sebagai pelapis permukaan nanopartikel Fe_3O_4 karena pelepasan obat bisa terjadi sebelum mencapai sel target terkait dengan interaksinya dengan cairan di dalam tubuh [7]. Oleh sebab itu dibutuhkan suatu *crosslinker* untuk menghambat degradasi polimer-nanopartikel agar degradasi dapat terjadi setelah obat mencapai sel target. Glutaraldehid (GA) dapat digunakan sebagai *crosslinker* karena memiliki kestabilan dalam kondisi asam sehingga dapat diperoleh suatu nanopartikel yang memiliki kemagnetan tinggi, stabil dalam kondisi asam, dan dapat didegradasi dalam cairan tubuh setelah mencapai sel target [8]. Sintesis nanopartikel menggunakan PVA sebagai agen pelapis dan glutaraldehid sebagai *crosslinker* telah dilakukan Kim [9] dan dikembangkan oleh Wahid [10]. Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap sifat fisik nanopartikel adalah kecepatan pengadukan selama proses sintesis [11]. Oleh sebab itu, dalam penelitian ini dilakukan pengujian pengaruh kecepatan pengadukan terhadap sifat fisik material yang meliputi morfologi permukaan, ukuran partikel, persentase besi oksida, dan karakter magnet pada nanopartikel yang dihasilkan.

METODE PENELITIAN

Bahan. Besi(III) klorida heksahidrat (Sigma Aldrich), besi(II) klorida tetrahidrat (Sigma Aldrich), ammonium hidroksia (Merck Indonesia), glutaraldehid (Sigma Aldrich), polivinil alkohol (PVA), merck indonesia, Mw 3500.

Alat. *Syringe pump, magnetic stirrer* MS 200, *freeze dryer* Freezemobile 35 XL Virtis SP Scientific dengan suhu dari -40°C sampai -70°C dengan tekanan hingga ≤ 20 mT, FTIR *(Fourier Transform Infrared) spectrophotometer* (Shimadzu FTIR QP89500, dengan pellet KBr) dengan bilangan gelombang antara 4000-400 cm^{-1}, XRD (*X-ray powder diffraction*) XRD *Philips X-pert Powder Diffractometer* dengan radiasi Cu-Kα (λ= 1,5406 Å), yang discan pada sudut 2θ 5° - 60° dengan ukuran langkah 0,001°. SEM (*Scanning electron microscopy*) Hitachi SU 3500 dengan perbesaran 1000 hingga 20.000 kX, ESR *(electron spin resonance*) Leybold Didactic GMBH.

Prosedur Penelitian. Nanopartikel magnetit (Fe_3O_4) dibuat dengan metode kopresipitasi dalam media basa atau alkali dimana besi (III) klorida heksahidrat dan besi (II) klorida tetrahidrat dengan rasio molar (2:1) [12] dilarutkan dalam 100 mL aquadem. Larutan diaduk dengan *magnetic stirrer* pada berbagai variasi kecepatan (180, 250 dan 320 rpm) dan ditambahkan dengan 5 mL larutan ammonium hidroksida 3M yang diteteskan melalui *syringe pump* dengan kecepatan 10 mL/jam sampai terbentuk presipitan berwarna hitam. Larutan PVA (9 gram dalam 75 mL aquadem) dan glutaraldehid (50 µL) ditambahkan ke dalam presipitan sambil diaduk sampai campuran homogen. Larutan yang dihasilkan kemudian diendapkan dengan menarik partikel yang dihasilkan menggunakan magnet batang yang ditempatkan di bawah gelas *beaker*. Partikel kemudian dicuci menggunakan aquadem sampai pH netral atau ± 7. Selanjutnya sampel dikeringkan dengan *freeze dryer* dan sampel disimpan di dalam desikator sebelum dianalisis lebih lanjut. Sampel diberi label untuk Fe_3O_4-PVA-GA 180 rpm (A), Fe_3O_4-PVA-GA_{50} 250 rpm (B) dan Fe_3O_4-PVA-GA 320 rpm (C). Fe_3O_4 dibuat dengan metode yang sama tanpa penambahan PVA dan GA dengan kecepatan konstan 180 rpm sebagai pembanding yang diberi label *bare*.

Masing-masing sampel nanopartikel

dikarakterisasi dengan FTIR untuk mengetahui gugus fungsi yang khas dari sampel, XRD untuk mengetahui ukuran kristal, parameter kisi dan persentase dari Fe_3O_4, SEM-EDX untuk melihat morfologi permukaan dan persentase kelimpahan atom penyusun Fe_3O_4 dan ESR untuk mengetahui karakter magnet pada sampel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis nanopartikel Fe_3O_4 dibuat dengan mereaksikan larutan besi(III) klorida heksahidrat dan besi(II) klorida tetrahidrat dalam media alkali dengan metode kopresipitasi dengan rasio perbanding (2:1). Nanopartikel yang dihasilkan berupa endapan berwarna hitam dan memiliki sifat magnet yang dapat diketahui dengan medekatkan medan magnet eksternal pada dinding sampel partikel yang dihasilkan. Tahapan reaksi pembentukan Fe_3O_4 yang terjadi seperti reaksi sebagai berikut [13]:

$$Fe^{2+} + 2OH^- \rightarrow Fe(OH)_2$$

$$Fe^{3+} + 3OH^- \rightarrow Fe(OH)_3$$

$$Fe(OH)_3 \rightarrow FeOOH + H_2O$$

$$Fe(OH)_2 + 2FeOOH \rightarrow Fe_3O_4 + 2H_2O$$

Nanopartikel Fe_3O_4 yang dihasilkan selanjutnya dilapisi dengan polivinil alkohol (PVA) dan glutaraldehid. Pelapisan dengan PVA bertujuan agar Fe_3O_4 tidak mudah teroksidasi menjadi besi oksida lain dengan adanya oksigen. Sedangkan glutaraldehid digunakan sebagai pengikat silang antara Fe_3O_4 dan PVA agar nanopartikel yang dihasilkan stabil dalam kondisi basa sehingga lebih lanjut dapat dimanfaatkan sebagai sistem pengiriman obat yang ditargetkan. Perbedaan secara fisik dari nanopartikel dengan adanya pengaruh kecepatan dapat dilihat pada Gambar 1.

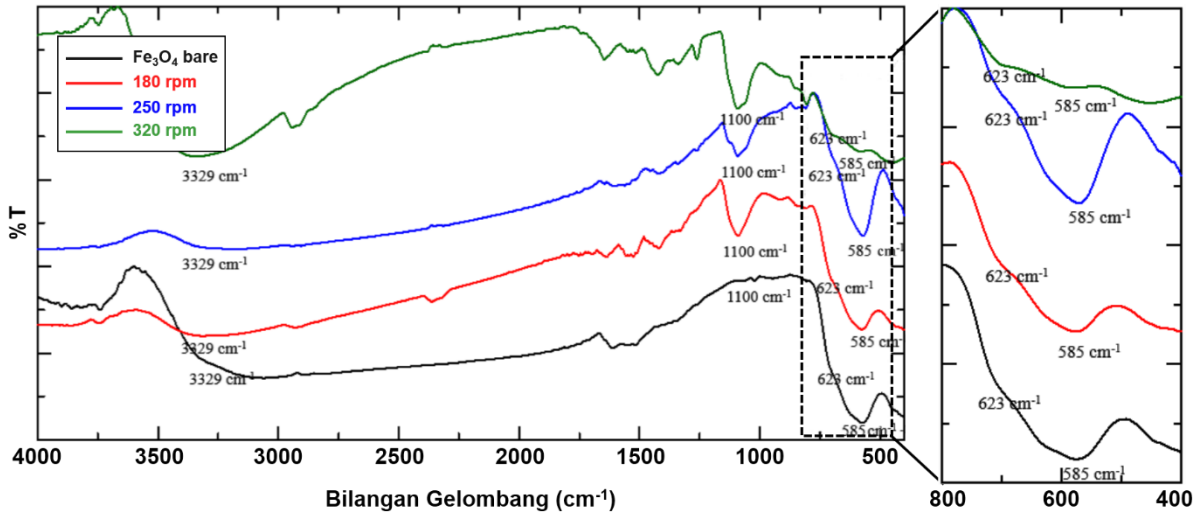
Sampel (A) **(a)** **Sampel (B)** **(b)** **Sampel (C)** **(c)**

Gambar 1. Nanopartikel Fe3O4-PVA-GA dengan kecepatan pengadukan (a) 180 rpm, (b) 250 rpm dan (c) 320 rpm

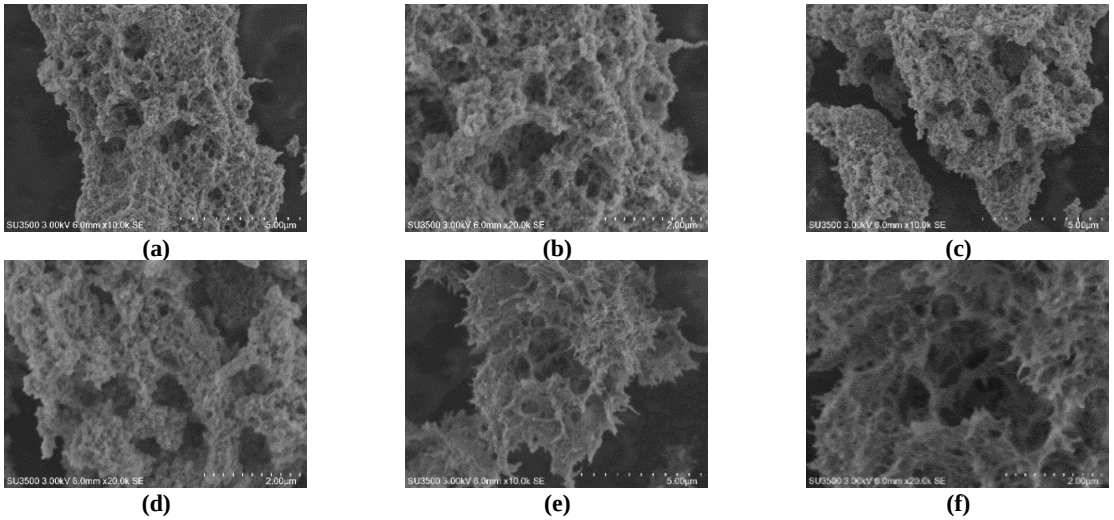
Nanopartikel yang disintesis dengan kecepatan pengadukan bervariasi dapat menghasilkan warna fisik yang berbeda (Gambar 1). Kecepatan pengadukan dapat mempengaruhi proses pembentukan kristal dari nanopartikel Fe_3O_4. Berdasarkan Gambar 1 untuk sampel (A) dan (B) diperoleh partikel yang berwarna hitam kecoklatan sedangkan pada sampel (C) diperoleh partikel berwarna merah bata. Hal ini disebabkan proses pengadukan yang terlalu tinggi mampu merusak atau mendeformasi bentuk kristal nanopartikel yang dihasilkan. Berdasarkan analisis secara fisik, nanopartikel pada sampel (C) yang dihasilkan bukan merupakan magnetit, karena diketahui magnetit berwarna hitam kecoklatan dan dapat ditarik oleh medan magnet eksternal [13], sementara untuk sampel (C) berwarna merah bata tidak mampu ditarik oleh medan magnet eksternal.

Analisis lebih lanjut terkait pengaruh adanya kecepatan pengadukan dalam sintesis nanopartikel Fe_3O_4 dilakukan dengan FTIR. Berdasarkan analisis FTIR diperoleh spektra dari sampel yang ditunjukan oleh Gambar 2. Analisis spektra FTIR pada nanopartikel dengan variasi kecepatan diperoleh bahwa terdapat gugus O-H pada serapan ~3279 cm^{-1} dan ~3700 cm^{-1} yang menunjukkan adanya molekul air dan gugus hidroksil pada PVA. Pada sampel (C) diketahui terdapat puncak O-H yang sangat tinggi dan lebar, hal ini memungkinkan bahwa masih banyak molekul air yang masih terikat pada sampel (C). Sehingga pada sampel (C) terbentuk interaksi ikatan Fe-O-C pada serapan sekitar 1100 cm^{-1}. Tetapi ikatan ini tidak menunjukkan ikatan magnetit karena pada serapan di daerah *fingerprint* tidak ditemukan adanya gugus Fe-O pada puncak serapan ~580 cm^{-1} yang diketahui merupakan daerah sidik jari untuk magnetit. Nanopartikel dengan kecepatan 320 rpm (C) memiliki tampilan warna serbuk kemerahan dan tidak dapat tertarik oleh magnet. Hal ini mungkin disebabkan adanya interaksi magnetit dengan

oksigen karena adanya pengadukan yang sangat cepat menyebabkan nanopartikel magnetit (Fe_3O_4) yang terbentuk teroksidasi menjadi maghemit (γ-Fe_2O_3) [5]. Sementara pada sampel (B), dihasilkan nanopartikel berbentuk serbuk berwarna hitam, yang dimungkinkan merupakan magnetit (Fe_3O_4). Hal ini dapat dibuktikan dengan adanya gugus fungsi Fe-O pada pita serapan daerah sidik jari (~571 cm^{-1}) yang tajam dan luas, dimana pada daerah ini merupakan daerah sidik jari untuk magnetit [14]. Berdasarkan Gambar 2 tampak pada sampel (A) dan (B) terdapat serapan pada daerah ~450 cm^{-1} dan ~585 cm^{-1} untuk Fe-O yang menunjukkan adanya senyawa magnetit dan juga terdapat sedikit puncak pada pita serapan ~623 cm^{-1} untuk maghemit [15]. Tetapi, untuk sampel (C) puncak pada daerah ~450 cm^{-1} dan ~585 cm^{-1} untuk serapan Fe-O tampak menghilang yang menandakan magnetit sudah berubah fasa. Hal ini disebabkan karena pengadukannya yang terlalu tinggi telah mendeformasi kristal dari nanopartikel menjadi bentuk struktur kristal yang lain [7].



Gambar 2. Spektra FTIR untuk Fe_3O_4-PVA-GA dengan variasi kecepatan pengadukan

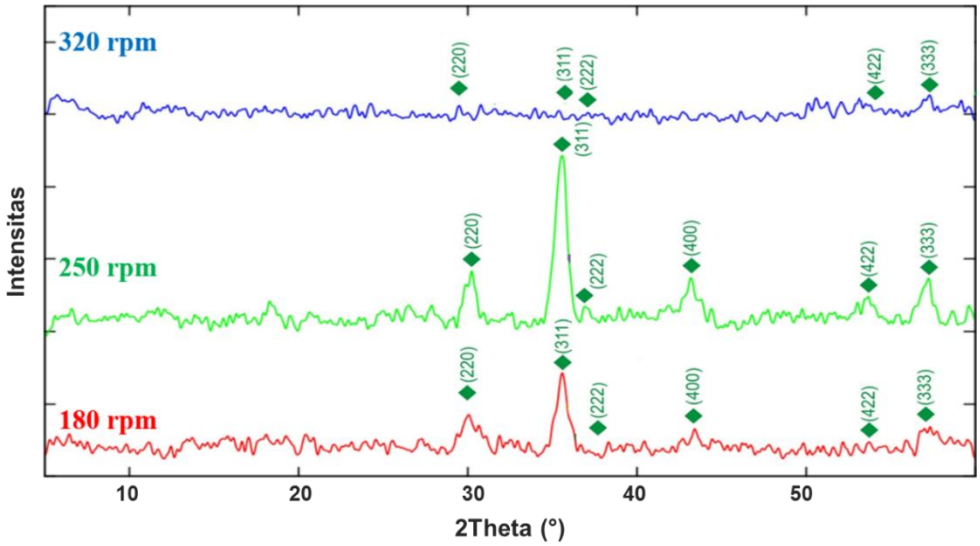


Gambar 3. Gambar SEM untuk Nanopartikel dengan variasi kecepatan pengadukan pada (a) 180 rpm 10.000×, (b) 180 rpm 20.000×, (c) 250 rpm 10.000×, (d) 250 rpm 20.000×, (e) 320 rpm 10.000× dan (f) 320 rpm 20.000×

Perbedaan kecepatan pengadukan yang telah dilakukan selama sintesis memungkinkan merubah morfologi dari permukaan nanopartikel yang disintesis. Morfologi permukaan dari nanopartikel dengan variasi kecepatan pengadukan yang diperoleh dengan pengamatan melalui SEM (Gambar 3). Berdasarkan Gambar 3 dapat diketahui bahwa morfologi permukaan pada nanopartikel setelah ditambahkan PVA dan glutaraldehid dengan adanya variasi pengadukan

tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Meskipun adanya penambahan PVA sebagai pelapis nanopartikel, kluster pada nanopartikel masih terbentuk. Hal ini kemungkinan disebabkan karena sampel yang diperoleh ukurannya sangat kecil sehingga energi permukaannya masih tinggi sehingga kluster masih terbentuk untuk menstabilkan permukaannya [16].

Analisis XRD dilakukan untuk mengetahui ukuran kristal dari sampel nanopartikel Fe_3O_4 dengan adanya variasi kecepatan pengadukan. Hasil dari analisis XRD diperoleh berupa grafik difraktogram (Gambar 4).

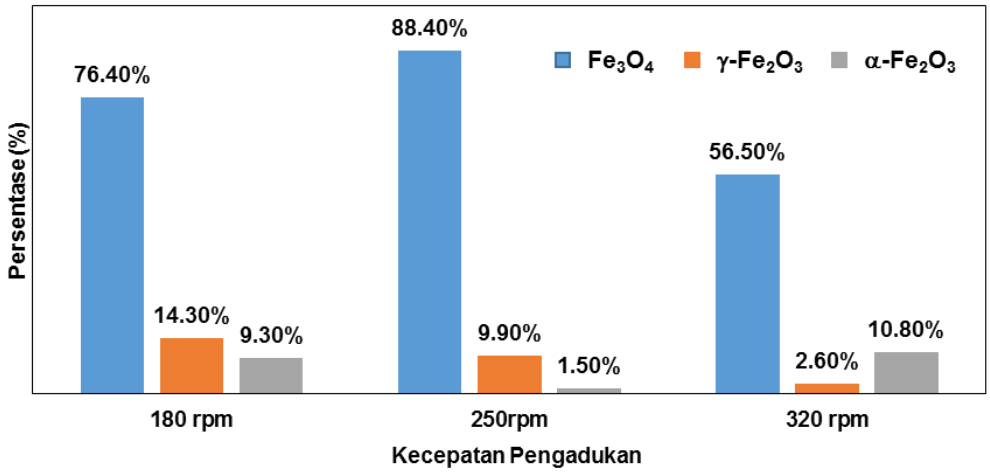


Gambar 4. Difraktogram dari Fe_3O_4-PVA_9-GA_{50} dengan variasi kecepatan pengadukan selama sintesis

Berdasarkan hasil difraktogram (Gambar 4), diketahui pada sampel Fe_3O_4 *bare* terdapat puncak-puncak difraksi pada bidang *hkl* masing-masing sebesar (220), (311), (222), (400), (422), (333) yang sesuai dengan standar COD (*Crystallography Open Database*) nomor #96-900-2320 untuk Fe_3O_4. Berdasarkan hasil dari *overlay* difraktogram yang diperoleh, kemungkinan ada fasa lain dari oksida besi yang terdapat pada sampel yang dibuktikan dengan adanya puncak difraksi pada bidang *hkl* (311) dan (211). Terbentuknya fasa oksida besi yang lain hal ini disebabkan karena sifat dari magnetit yang mudah teroksidasi.

Informasi yang diperoleh dari Gambar 4 lainnya yaitu informasi mengenai nilai *hkl* dan FWHM dari setiap puncak sehingga dapat dihitung nilai dari parameter kisi dan ukuran kristalnya. Kecepatan pengadukan akan sangat berpengaruh terhadap ukuran dan bentuk dari nanopartikel yang dihasilkan. Kecepatan pengadukan yang lebih tinggi (250 rpm) akan menghasilkan kristal menjadi lebih besar karena *coating* dari PVA pada magnetit akan merata dan menjadi lebih seragam. Tetapi kecepatan pengadukan yang sangat cepat (320 rpm) juga dapat mengubah ukuran kristal bahkan akan mampu merusak struktur kristal yang telah terbentuk. Diketahui bahwa nanopartikel sampel (A) menghasilkan ukuran kristal sebesar 6,4192 nm. Hal ini disebabkan karena kecepatan yang lambat dapat menyebabkan pembentukan struktur kristal menjadi lambat. Apabila kecepatan pengadukan lebih tinggi (sampel (B)) maka pembentukan kristal menjadi lebih sempurna karena kecepatan pengadukan membuat difusi ion besi dan pembentukan kristal menjadi lebih cepat sehingga ukuran kristalnya menjadi lebih besar (9,5513 nm).

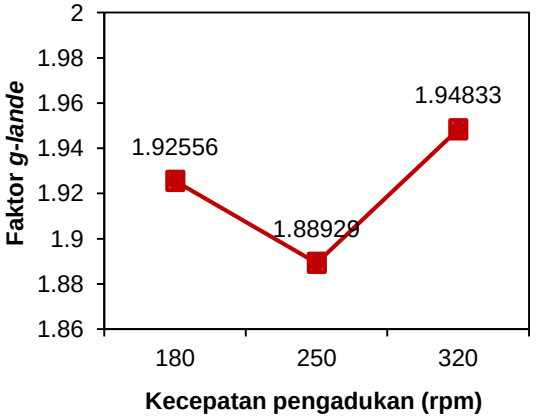
Sampel (C) yang menggunakan kecepatan pengadukan lebih tinggi yaitu sebesar 320 rpm untuk analisisnya secara fisik (Gambar 1) dihasilkan bentuk partikel yang jauh berbeda dari hasil sampel yang lain. Kecepatan pengadukan yang tinggi menyebabkan kristal dari magnetit (Fe_3O_4) menjadi rusak dan mengalami deformasi kristalit menjadi senyawa oksida besi yang lain. Deformasi kristalit pada sampel dengan kecepatan pengadukan yang tinggi menyebabkan bentuk kristal dari Fe_3O_4 kubik menjadi Fe_2O_3 dan FeO. Sampel Fe_3O_4-PVA-GA dengan kecepatan 320 rpm sulit untuk menghitung ukuran kristalnya karena banyak fasa besi oksida yang terdapat di dalamnya sehingga sulit untuk mencari nilai FWHMnya.



Gambar 5. Grafik persentase magnetit dari nanopartikel Fe_3O_4-PVA-GA dengan adanya variasi pengadukan selama sintesis

Persentase fase magnetit (Fe_3O_4) dari sampel dengan adanya pengaruh variasi kecepatan pengadukan yang telah disintesis dapat dilihat pada Gambar 5. Berdasarkan Gambar 5 dapat diketahui bahwa persentase magnetit (Fe_3O_4) tertinggi adalah pada sampel B yang disintesis menggunakan kecepatan 250 rpm. Hal ini mengindikasikan bahwa pengaruh variasi kecepatan dapat meningkatkan persentase magnetit yang diperoleh. Ketika sampel (C) diaduk pada kecepatan 320 rpm menghasilkan persentase magnetit yang lebih sedikit, karena adanya pengadukan yang tinggi mampu mendeformasi kristal yang terbentuk menjadi struktur kristal yang lain. Sampel (C) tidak hanya menghasilkan magnetit, maghemit dan hematit tetapi juga menghasilkan FeO sebesar 30,2%. Magnetit (Fe_3O_4) yang dihasilkan cukup besar, tetapi nanopartikel yang dihasilkan tidak memilki sifat magnet. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa Fe_3O_4 yang dihasilkan bukan lagi membentuk struktur kubus tetapi berbentuk ortorombik dimana struktur ini memiliki bentuk yang tidak seragam sehingga distribusi kristalnya tidak merata dan tidak menghasilkan medan magnet [15].

Karakter magnetik dapat digunakan untuk mengetahui sifat-sifat dari sampel nanopartikel yang disintesis. Karakter magnetik dapat diketaui dengan menghitung nilai faktor *g-lande* yang disajikan dalam Gambar 6. Berdasarkan Gambar 6 diketahui bahwa untuk nanopartikel sampel B memiliki faktor *g-lande* yang paling kecil yaitu sebesar 1,90611 yang berarti nanopartikel ini memiliki karakter magnetik yang tinggi [17]. Hal ini sesuai dengan hasil analisis FTIR pada serapan Fe-O yang memiliki puncak yang paling tajam, juga sesuai dengan analisis XRD dimana memiliki persentase magnetit (Fe_3O_4) yang paling tinggi. Adanya persentase magnetit yang semakin tinggi akan menyebabkan karakter magnetik yang tinggi pula. Sementara untuk sampel (C) yang dibuat dengan kecepatan 320 rpm diketahui memiliki nilai faktor *g-lande* sebesar 1,96567 dimana nilai ini adalah yang paling tinggi daripada sampel yang lain sehingga karakter magnetnya sangat rendah. Hal ini sesuai dengan analisis FTIR pada serapan Fe-O untuk magnetit (~585 cm^{-1}) yang tidak tampak bahkan hampir tidak terlalu terlihat dan dengan persentase Fe_3O_4 sebesar 56,5%. Meskipun persentase Fe_3O_4 dikatakan cukup tinggi, tetapi fase yang terdapat di dalamnya tidak hanya fase Fe_3O_4 berbentuk kubik yang memiliki kemagnetan bersifat ferromagnetik [18,19], tetapi juga dimungkinkan terdapat Fe_3O_4 yang berbentuk ortorombik [15].



Gambar 6. Grafik faktor *g-lande* pada nanopartikel Fe_3O_4-PVA_9-GA_{50} dengan pengaruh variasi kecepatan pengadukan

KESIMPULAN

Nanopartikel besi oksida berhasil disintesis dengan metode kopresipitasi dengan adanya variasi kecepatan pengadukan. Berdasarkan analisis FTIR diperoleh puncak serapan untuk ikatan Fe-O fasa besi oksida magnetit (Fe_3O_4) dan maghemit (γ-Fe_2O_3). Ditinjau dari morfologinya dengan SEM, diketaui bahwa tidak terdapat perbedaan morfologi yang signifikan pada sampel dengan berbagai variasi kecepatan pengadukan. Namun, berdasarkan hasil karakterisasi XRD diperoleh informasi bahwa ukuran kristal meningkat dengan semakin meningkatnya kecepatan pengadukan. Namun, pengadukan yang terlalu cepat dapat mendeformasi stuktur kristal. Hasil karakterisasi dengan ESR menunjukkan bahwa sampel bersifat ferromagnetik. Seluruh hasil karakterisasi tersebut maka diketahui bahwa karakteristik nanopartikel dipengaruhi oleh kecepatan pengadukan. Kecepatan pengadukan optimum dengan menghasilkan kristal berukuran lebih besar dan persen magnetit lebih banyak diperoleh pada 250 rpm.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Santos, M.C., Seabra, A.B., Pelegrino, M.T. dan Haddad, P.S. (2016) Synthesis, characterization and cytotoxicity of glutathione- and PEG-glutathione-superparamagnetic iron oxide nanoparticles for nitric oxide delivery. *Applied Surface Science*, **367**, 26–35.

[2] Gupta, A.K. dan Gupta, M. (2005) Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, **26**, 3995–4021.

[3] Oka, C., Ushimaru, K., Horiishi, N., Tsuge, T. dan Kitamoto, Y. (2015) Core–shell composite particles composed of biodegradable polymer particles and magnetic iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **381**, 278–84.

[4] Jeon, H., Kim, J., Lee, Y.M., Kim, J., Choi, H.W., Lee, J. et al. (2016) Poly-paclitaxel/cyclodextrin-SPION nano-assembly for magnetically guided drug delivery system. *Journal of Controlled Release*, **231**, 68–76.

[5] Kumar, R., Inbaraj, B.S. dan Chen, B.H. (2010) Surface modification of superparamagnetic iron nanoparticles with calcium salt of poly(γ-glutamic acid) as coating material. *Materials Research Bulletin*, **45**, 1603–7.

[6] Kashyap, S., Pratihar, S.K. dan Behera, S.K. (2016) Strong and ductile graphene oxide reinforced PVA nanocomposites. *Journal of Alloys and Compounds*, **684**, 254–60.

[7] Qiu, X.P. dan Winnik, F. (2000) Preparation and Characterization of PVA Coated Magnetic Nanoparticles. *Chinese Journal of Polymer*, **18**, 535–9.

[8] Nadeem, M., Ahmad, M., Akhtar, M.S., Shaari, A., Riaz, S., Naseem, S. et al. (2016) Magnetic Properties of Polyvinyl Alcohol and Doxorubicine Loaded Iron Oxide Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery Applications. *PloS one*, **11**, e0158084.

[9] Kim, S.Y., Ramaraj, B. dan Yoon K, R. (2012) Preparation and Characterization of Polyvinyl alcohol-grafted Fe3O4 Magnetic Nanoparticles through Glutaraldehyde. *Surface and Interface Analysis*, **44**, 91238–1242.

[10] Wahid, R. (2016) Sintesis dan Karakterisasi Nanopartikel Fe3O4 Dilapisi dengan Polivinil Alkohol dan Polivinil Alkohol-Glutaraldehid. Universitas Brawijaya.

[11] Mahdavi, M., Ahmad, M., Haron, M., Namvar, F., Nadi, B., Rahman, M. et al. (2013) Synthesis, Surface Modification and Characterisation of Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Molecules*, **18**, 7533–48.

[12] Wu, W., He, Q. dan Jiang, C. (2008) Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies. *Nanoscale Research Letters*, **3**, 397–415.

[13] Petcharoen, K. dan Sirivat, A. (2012) Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. *Materials Science and Engineering: B*, **177**, 421–7.

[14] Saxena, N. dan Singh, M. (2017) Efficient synthesis of superparamagnetic magnetite

nanoparticles under air for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **429**, 166–76.

[15] Cornell, R.M. dan Schwertmann, U. (2006) The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses. 2nd ed. Willey, Weinheim, Germany.

[16] Unsoy, G., Yalcin, S., Khodadust, R., Gunduz, G. dan Gunduz, U. (2012) Synthesis optimization and characterization of chitosan-coated iron oxide nanoparticles produced for biomedical applications. *Journal of Nanoparticle Research*, **14**, 964.

[17] Ikeya, M. (1993) New Applications of Electron Spin Resonance. Wspc, Osaka, Japan.

[18] Teja, A.S. dan Koh, P.-Y. (2009) Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, **55**, 22–45.

[19] Niu, J.M. dan Zheng, Z.G. (2014) Effect of Temperature on Fe3O4 Magnetic Nanoparticles Prepared by Coprecipitation Method. *Advanced Materials Research*, **900**, 172–6.