

**REVIEW: PERAN NANOPARTIKEL DALAM MENGHAMBAT
PERTUMBUHAN PARASIT *Plasmodium* PENYEBAB MALARIA****Review: The Role of Nanoparticles in Inhibiting the Growth of the Plasmodium
Parasite Causing Malarial Disease****Diah Anggraini Wulandari*¹, Muhammad Safaat²**¹Pusat Penelitian Bioteknologi – LIPI, Jl. Raya Bogor, Km 46, Cibinong, Jawa Barat 16911²Pusat Penelitian Kimia – LIPI, Jl. Puspitek Serpong, Tangerang Selatan, Banten, 15314

*Email: diahangrainiw@gmail.com

ABSTRACT

Malaria is a health problem in Indonesia with the most cases in eastern parts of Indonesia. This study provides an overview of the potential of nanoparticles in inhibiting malaria vectors and the growth of Plasmodium parasites that causes malaria based on the latest literature as reference materials and future research ideas. Nanoparticle can be synthesized using three methods i.e. physical, chemical and biological synthesis. The use of nanoparticles with biological method is highly recommended because they are practicable, environmentally friendly, non-toxic, and easy to reproduce compared to physico-chemically synthesized nanoparticles. Nanoparticles synthesized from several plants can inhibit the growth of Plasmodium parasites with IC_{50} 3–78 $\mu\text{g mL}^{-1}$. This activity is classified as high to moderate in inhibiting the growth of the Plasmodium parasite that causes malaria. The mechanism of inhibition of Plasmodium growth is by increasing the pH of food vacuole due to the reaction of nanoparticles with Ferriprotoporphyrin IX. The high pH in the food vacuole will interfere with metabolic activity by inhibiting the activity of aspartate and cysteine protease enzymes so that the parasites will die.

Keywords: malarial disease, metal, nanoparticles, Plasmodium parasite, toxicity**ABSTRAK**

Malaria merupakan masalah kesehatan yang dihadapi Indonesia khususnya di beberapa wilayah timur Indonesia. Kajian ini memberikan gambaran potensi nanopartikel dalam menghambat vektor malaria maupun pertumbuhan parasit *Plasmodium* penyebab malaria berdasarkan literatur terbaru sebagai bahan acuan maupun ide-ide penelitian di masa mendatang. Nanopartikel dapat disintesis menggunakan tiga metode yaitu fisika, kimia dan biologi. Penggunaan nanopartikel dengan metode biologi sangat direkomendasikan karena lebih mudah diterapkan, ramah lingkungan, bersifat non-toksik, dan mudah diperbanyak dibandingkan dengan nanopartikel yang disintesis dari fisiko-kimia. Nanopartikel yang disintesis dari beberapa tanaman dapat menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* dengan IC_{50} 3–78 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Aktivitas ini tergolong tinggi hingga sedang dalam menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* penyebab malaria. Mekanisme penghambatan pertumbuhan *Plasmodium* dengan cara meningkatkan pH vakuola makanan akibat reaksi nanopartikel dengan feriprotoporpirin IX. Tingginya pH pada vakuola makanan akan mengganggu aktivitas metabolisme dengan cara menghambat aktivitas enzim aspartat dan sistein protease sehingga parasit akan mati.

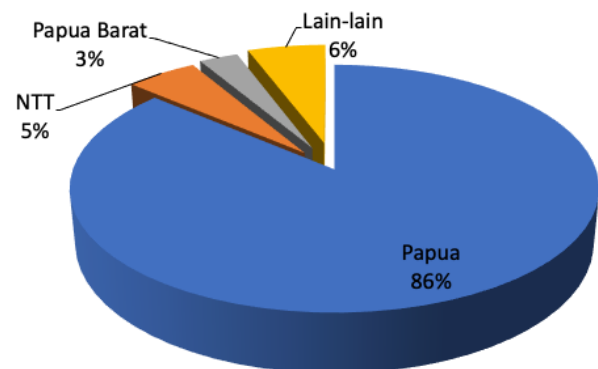
Kata Kunci: logam, malaria, nanopartikel, parasit *Plasmodium*, toksisitas

PENDAHULUAN

Malaria merupakan masalah kesehatan yang dihadapi Indonesia, bahkan dunia, khususnya di negara-negara tropis. Penyakit malaria disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang menginfeksi sel darah merah dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Terdapat 229.000.000 kasus malaria di seluruh dunia, dan diperkirakan kematian mencapai 409.000 pada tahun 2019 (WHO 2021). Kematian akibat malaria tersebar di enam negara, yaitu Nigeria (23%), Republik Kongo (11%), Republik Tanzania (5%), Burkina Faso (4%), Mozambik (4%), dan Niger (4%). Kasus malaria di Indonesia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan khususnya di daerah endemis. Tercatat pada tahun 2017 terdapat 39 kabupaten/kota di Indonesia endemis malaria dengan kasus tertinggi terdapat di Papua, Papua Barat, dan NTT. Sedangkan kasus malaria pada tahun 2019 yaitu 250.644 kasus dengan kasus tertinggi, 86%, terjadi di provinsi Papua sebanyak 216.380 kasus (Kemenkes 2019). Persentase kasus malaria di Indonesia dapat dilihat pada Gambar 1.

Saat ini obat malaria yang beredar di pasaran dan ampuh dalam mengatasi malaria yaitu *artemisinin-based combination therapy* (ACT), namun artemisinin dan turunannya telah resisten di beberapa wilayah Asia Tenggara seperti Kamboja, Myanmar dan Thailand (WHO 2019). Resistensi obat malaria pun terjadi di Indonesia. Kemenkes (2019) menyatakan bahwa resistensi *Plasmodium* terhadap sulfadoksin-pirimetamin terjadi di beberapa tempat di Indonesia, seperti Kalimantan Timur dan Papua Barat. Berbagai upaya telah dilakukan oleh Pemerintah Indonesia untuk mengatasi masalah tersebut. Pemerintah Indonesia pun telah mancanangkan Indonesia bebas malaria pada tahun 2030. Untuk mendukung program tersebut maka perlu dilakukan upaya pencarian dan pengembangan obat baru atau kombinasi dengan obat yang sudah ada. Salah satu solusi yang ditawarkan melalui makalah ini yaitu dengan menggunakan nanopartikel. Nanopartikel adalah partikel koloid yang berukuran kurang dari satu mikron. Nanopartikel telah banyak diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari dalam bidang kesehatan, antara lain sebagai detektor,

katalis, zat pelapis permukaan, dan antibakteri. Nanopartikel dapat berupa obat yang tertanam dalam suatu matriks polimer (nanosfer), atau obat yang dimasukkan ke dalam inti hidrofilik atau hidrofobik yang di kelilingi kapsul (nanokapsul). Penelitian nanopartikel sebagai alternatif obat baru belum banyak dilakukan di Indonesia. Makalah ini dapat menjadi bahan acuan penelitian ke depan mengenai potensi nanopartikel dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium* penyebab malaria, sehingga dapat dijadikan alternatif obat baru untuk mengatasi kasus malaria di Indonesia. Beberapa penelitian menyatakan bahwa nanopartikel banyak diaplikasikan dalam bidang medis, seperti nanopartikel perak digunakan sebagai agen terapi luka (*wound healing*) (Sigh et al. 2016), *drug delivery* (Martien et al (2012), obat kanker dan kemoterapi (Tian et al. 2007). Penelitian lain oleh Panneerselvam et al. (2011) menyatakan bahwa nanopartikel logam yang disintesis menggunakan tanaman *Andrographis paniculata*, *Catharanthus roseus*, *Euphorbia prostrata* dapat menghambat pertumbuhan *P. falciparum*, sedangkan nanopartikel titanium yang disintesis dari tanaman *Calotropis gigantea* dapat menghambat pertumbuhan semua jenis *Plasmodium* (Marimuthu et al. 2011). Oleh karena itu penulis berupaya melakukan kajian mendalam mengenai peran dan potensi nanopartikel logam untuk menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* penyebab malaria. Kajian ini bertujuan untuk memberikan informasi potensi nanopartikel logam dalam menghambat parasit *Plasmodium* penyebab malaria dan mekanisme penghambatannya berdasarkan literatur terbaru. Kajian ini



Gambar 1. Presentase kasus malaria di Indonesia (Sumber: Kemenkes 2019)

Tabel 1. Keunggulan dan kelemahan metode sintesis nanopartikel

Metode	Keunggulan	Kelemahan	Referensi
Fisika	<ul style="list-style-type: none"> • Nanopartikel lebih stabil • Ukuran nanopartikel sangat kecil • Tingkat kemurnian koloid logam yang dihasilkan lebih tinggi 	<ul style="list-style-type: none"> • Butuh area luas • Energi besar • Kenaikan suhu lingkungan 	Kruis et al. 2000; Magnusson et al. 1999; Tsuji et al. 2002
Kimia	<ul style="list-style-type: none"> • Distribusi ukuran lebih seragam • Waktu sintesis cepat • Ukuran nanopartikel sangat kecil 	<ul style="list-style-type: none"> • Mudah teraglomerasi • Mudah teragregasi • Pemanfaatan bahan kimia tidak ramah lingkungan 	Yulizar et al. 2016; Kim et al. 2006
Biologi	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak berbahaya (non toksik) • Ramah lingkungan • Rendah energi • Ukuran dan morfologi nanopartikel dapat dikontrol • Stabil 	<ul style="list-style-type: none"> • Teragregasi pada kondisi asam (pH < 2) • Distribusi ukuran partikel lebih bervariasi • Membutuhkan alat bantu untuk mempercepat sintesis, seperti microwave 	Saifuddin et al. 2009; Sathishkumar et al. 2009

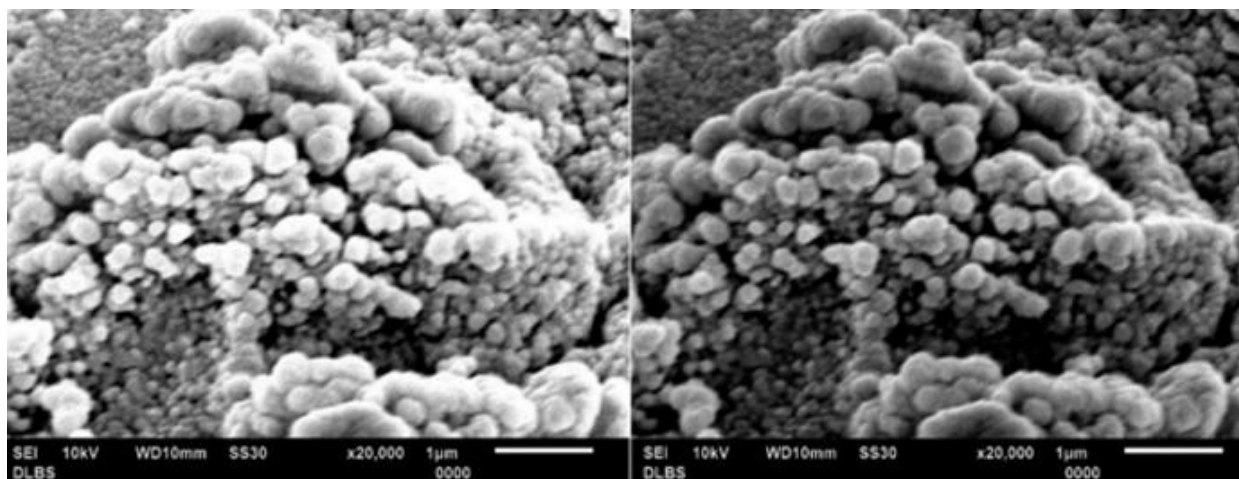
diharapkan dapat menjadi acuan dan memberikan rekomendasi penelitian-penelitian di masa mendatang dalam pengembangan obat untuk mengatasi kasus malaria.

Nanopartikel

Nanopartikel telah banyak dimanfaatkan sebagai katalis, agen pembawa obat (*carrier*), alat diagnostik, pengkontras dalam foto (*Imaging*), antibakteri dan antioksidan, serta antikanker (Marimuthu et al. 2011). Struktur Nanopartikel dapat tersusun dari atom logam, nonlogam (organik), atau campuran. Nanopartikel bersifat hidrofobik dan permukaan nanopartikel sering dilapisi oleh suatu polimer atau molekul *biorecognition* untuk meningkatkan biokompatibilitas dan mengarahkan molekul biologis secara selektif (Sigh et al. 2016). Sifat hidrofobik nanopartikel menyebabkan nanopartikel tidak membentuk

suspensi yang stabil. Nanopartikel logam yang disintesis secara biologi lebih banyak disukai dibandingkan dengan nanopartikel yang disintesis secara fisiko-kimia. Hal ini disebabkan nanopartikel yang disintesis secara biologi bersifat non-toksik, tidak mencemari lingkungan, *reproducible*, memiliki morfologi yang baik dan mudah di-*scale up* serta mudah diaplikasikan dalam bidang medis (Singh et al. 2015). Keunggulan dan kelemahan sintesis nanopartikel dapat dilihat pada Tabel 1.

Nanopartikel logam mempunyai struktur tiga dimensi berbentuk solid. Partikel ini dibuat dengan cara mereduksi ion logam menjadi logam yang tidak bermuatan (nol). Reaksi proses pembentukan nanopartikel dengan cara ion logam bermuatan seperti Au, Pt, Ag, Pd, Co, Fe direduksi dengan zat pereduksi seperti natrium sitrat, natrium borohidrat (NaBH_4), dan alkohol. Kemudian

**Gambar 2.** Penampakan nanopartikel yang dilihat menggunakan SEM pada perbesaran 20.000× (Sumber: Dewi et al. 2019)

dalam proses tersebut akan terjadi transfer elektron dari zat pereduksi menuju ion logam sehingga terbentuklah nanopartikel. Sintesis nanopartikel dipengaruhi oleh konsentrasi reaktan, *capping agent*, suhu dan pengadukan (Ijaz et al. 2020). Penampakan nanopartikel logam dapat dilihat pada Gambar 2.

Sintesis nanopartikel

Sintesis nanopartikel dilakukan dengan dua metode yaitu *top-down* dan *bottom-up*. Metode *top-down* yaitu sintesis nanopartikel secara fisika dengan cara pemecahan material besar menjadi material berukuran nanometer. Metode dilakukan dengan penggabungan material berukuran sangat kecil, seperti kluster, menjadi partikel berukuran nanometer tanpa mengubah sifat bahan (Paolo et al. 2012). Teknik dasar dari pembentukan nanopartikel logam menggunakan metode fisika adalah mengaplikasikan tekanan mekanik, radiasi dengan energi yang tinggi serta energi panas dan listrik untuk membuat material bulk mengalami abrasi, meleleh, menguap/terkondensasi. Beberapa metode yang sering digunakan adalah *high energy ball milling*, kondensasi gas inert (Abdullah et al. 2008), deposisi uap fisika, *laser ablation* (Ijaz et al. 2020) dan pirolisis dengan laser (Devatha dan Thalla 2018).

Sedangkan metode *bottom-up* merupakan proses sintesis nanopartikel secara kimia dengan melibatkan reaksi kimia dari sejumlah material awal (prekursor) sehingga dihasilkan material lain yang berukuran nanometer dengan cara pembentukan nanopartikel garam dengan mereaksikan asam dan basa yang bersesuaian (Patra dan Baek 2014). Sintesis nanopartikel logam secara kimia dilakukan dengan pembentukan atom logam dari reduksi prekursor logam menggunakan reduktor kimia, seperti NaBH_4 , etilen glikol, dan trisodium sitrat. Atom logam yang terbentuk akan mengalami nukleasi yang diikuti dengan pertumbuhan (*growth*) yang akan menghasilkan nanopartikel. Nukleasi dapat terjadi karena larutan yang *supersaturated* (super jenuh) tidak stabil secara termodinamika. Setelah inti (*nuclei*) terbentuk dari larutan, ia akan mengalami pertumbuhan melalui reduksi ion atau atom

(deposisi spesi) terlarut pada permukaan padat (*molecular addition*). Nanopartikel perlu distabilkan dengan menambahkan reagen pelindung permukaan (*surface-protecting reagents*) seperti ligan organik atau material *capping* anorganik (Devantha dan Thalla 2018).

Selain kedua metode di atas, dewasa ini banyak dilakukan sintesis nanopartikel menggunakan metode biologi (*green synthesis*) karena lebih aman dan ramah lingkungan. Sintesis nanopartikel secara biologi dilakukan dengan menggunakan ekstrak tumbuhan, mikroorganisme, fungi dan alga. Kandungan senyawa aktif seperti alkaloid, asam amino, enzim, fenolik, protein, polisakarida, saponin, tanin, terpenoid dalam organisme tersebut berfungsi sebagai reduktor yang dapat menjadi agen penstabil dalam sintesis nanopartikel (Akhtar et al. 2013). Shah et al. (2015) menyatakan bahwa nanopartikel logam seperti emas, perak, platinum, palladium dapat disintesis dari tanaman, jamur, alga, dan mikroorganisme dan telah diaplikasikan sebagai antibakteri dan katalis. Penelitian Dubey et al. (2010) menyatakan bahwa nanopartikel perak dan emas dengan diameter 16 dan 11 nm yang disintesis dari tanaman *Tanacetum vulgare* (buah tansi) memiliki sifat yang stabil. Selain itu, beberapa ekstrak tanaman seperti *Pyrus* sp. (buah pir) dan *Coffea* sp, *Laurus* Sp, *Opuntia* sp (Kaktus), *Allum* sp (Onion) telah menunjukkan kemampuannya dalam mereduksi ion Au (III) untuk membentuk nanopartikel Au (Chaves-Sandoval et al. 2016). Beberapa jenis nanopartikel logam yang disintesis menggunakan metode biologi dapat dilihat pada Tabel 2.

Nanopartikel logam dapat diaplikasikan sebagai detektor, katalis, zat pelapis permukaan, dan antibakteri dan antiparasit *Plasmodium*. Nanopartikel yang banyak diaplikasikan dalam kehidupan bidang medis adalah nanopartikel perak dan emas. Nanopartikel perak dan emas memiliki sifat yang stabil dan potensial untuk dimanfaatkan sebagai katalis, detektor (sensor) optik, antioksidan dan antimikroba (Wang et al. 2018). Selain itu, nanopartikel logam tersebut memiliki serapan dan sebaran cahaya yang sangat efisien dibandingkan bahan lainnya (Prasetya et al. 2019).

Tabel 2. Nanopartikel hasil sintesis dari metode biologi (*green synthesis*)

Jenis Tanaman	Nanopartikel	Agen Pereduksi	Ukuran	Referensi
<i>Artemisia dracunculus</i>	AuNP	Ekstrak	35–50 nm	Waclawek et al. 2018
<i>Carica papaya</i> (papaya)	AgNP	Ekstrak daun, ekstrak buah	16–40 nm	Banala et al. 2015
<i>Annona squamosa</i>	AuNP	Ekstrak kulit	2–11 nm	Gangapuram et al. 2018
<i>Dalbergia coromandeliana</i>	AuNP	4-methylenedioxyisoflavone	~10,5 nm	Umamaheswari et al. 2018)
<i>Cannabis sativa</i>	AuNP	Ekstrak air batang	12–20 nm	Singh et al. 2019
Green tea	Fe NP	Ekstrak daun	5–60 nm	Lourenco et al. 2019
<i>Eucalyptus</i>	FeNP, AuNP	Ekstrak daun	20–80 nm; 14,5 nm	Zayadi et al. 2019
<i>Dodonaea</i>	FeNP	Ekstrak	50–60 nm	Shankar et al. 2004
<i>Sargassum crassifolium</i>	AuNP	Ekstrak	25–200 nm	Ouano et al. 2018
Alga merah	AuNP, AgNP	Carrageenan oligosaccharides (CAO)	8–35 nm	Chen et al. 2018
Limbah sayuran	AuNP	Ekstrak limbah sayuran	7–60 nm	Mythili et al. 2018
<i>Ricinus communis</i>	AuNP	Ekstrak daun	2,5–10,5 nm	Abdelghany et al. 2019
Buah Naga	AuNP	Ekstrak buah	10–20 nm	Divakaran et al. 2019
Madu	AuNP	Larutan madu yang dimurnikan	9–18 nm	Boldeiu et al. 2019
<i>Sargassum dentifolium</i>	AgNP	Ekstrak	113–155 nm	Saber et al. 2017
<i>Sargassum myriocystum</i>	AgNP	Ekstrak	30–150 nm	Balaraman et al. 2020
<i>Sargassum muticum</i>	AgNP	Ekstrak	4,3–6,6 nm	Mahdavi et al. 2013; Namvar et al. 2015

Potensi nanopartikel

Penelitian mengenai nanopartikel telah banyak berkembang. Penggunaan nanopartikel saat ini bukan hanya sebagai katalis, namun juga dapat digunakan dalam bidang kesehatan. Penggunaan nanopartikel dalam bidang kesehatan khususnya dalam menghambat parasit *Plasmodium* sudah mulai dikembangkan karena teknologi ini sangat menjanjikan dalam mengendalikan vektor maupun parasit *Plasmodium* penyebab malaria di masa mendatang. Beberapa penelitian membuktikan bahwa nanopartikel logam yang disintesis dari jamur *Cochliobolus lunatus*, *Aspergillus niger*, *Chrysosporium tropicum* memiliki aktivitas kuat dalam membunuh vektor malaria *Anopheles stephensi* (Rahman et al. 2019). Kamaraj et al. (2017) juga menyatakan bahwa nanopartikel Ag yang disintesis menggunakan β -Caryophyllene dari *Murraya koenigii* dapat menghambat pertumbuhan *P. berghei* (NK65) dan *P. falciparum* 3D7 dengan nilai IC_{50} $2,34 \pm 0,07 \mu\text{g mL}^{-1}$. Dalam penelitian lain, Murugan et al. (2015) menjelaskan bahwa nanopartikel logam yang disintesis dari *Azadirachta indica* dan *Codium*

tomentosum menunjukkan penghambatan pada parasit *P. falciparum* 3D7 dengan IC_{50} 82,41 dan $72,45 \mu\text{g mL}^{-1}$. Beberapa hasil penelitian nanopartikel logam yang disintesis dari bahan alam dan aktif dalam menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 3, nanopartikel logam perak dan emas paling potensial dalam menghambat pertumbuhan parasit *P. falciparum* 3D7, *P. falciparum* Dd2, dan *Trypanosoma brucei* dengan nilai penghambatan IC_{50} 3–78 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Suatu senyawa dapat dikatakan aktif dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium* jika nilai $IC_{50} < 50 \mu\text{g mL}^{-1}$. Nanopartikel logam yang disintesis dari tanaman *Syzygium jambos*, *Eclipta prostrata*, *Eudrilus eugeniae*, β -Caryophyllene (*Murraya koenigii*) memiliki aktivitas penghambatan tinggi dengan $IC_{50} < 50 \mu\text{g mL}^{-1}$, sedangkan nanopartikel yang disintesis dari tanaman *Codium tomentosum*, *Azadirachta indica*, *Pteridium aquilinum* memiliki aktivitas sedang dengan nilai IC_{50} 50–100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Penghambatan pertumbuhan parasit *P. falciparum* pada nanopartikel logam dapat dilihat pada Gambar 3.

Tabel 3. Potensi Nanopartikel logam dalam penghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* penyebab malaria

NP	Bahan Alam	Ukuran Partikel (nm)	Bentuk	Aktivitas Antimalaria	Hasil IC ₅₀ (µg mL ⁻¹)*	Referensi
AuNP	<i>Callistemon citrinus</i>	37	Bulat bola	<i>T. brucei</i>	Viabilitas (50 µg mL ⁻¹): 103.19 ± 0.56% (tidak aktif)	Rotimi et al. 2019
AgNP	α-amilase	22–44	Segitiga hingga segienam	<i>P. falciparum</i> (3D7)	3,75	Mishra et al. 2013
AgNP	Ashoka	5–20	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	8	Mishra et al. 2013
AgNP	Neem	2–8	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	30	Mishra et al. 2013
AuNP	Kulit <i>S. jambos</i>	10.34 ± 1.01	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	49,54 ± 2,34	Dutta et al. 2017
AuNP	Daun <i>S. jambos</i>	5.24 ± 1.18	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	45,49 ± 1,40	Dutta et al. 2017
AgNP	Kulit <i>S. jambos</i>	8.51 ± 1.63	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	24,22 ± 2,44	Dutta et al. 2017
AgNP	Daun <i>S. jambos</i>	5.58 ± 1.84	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	28,97 ± 3,21	Dutta et al. 2017
PdNP	<i>E. prostrata</i>			<i>P. berghei</i> (NK65)	23,04 mg kg ⁻¹	Rajakumar dan Rahuman 2011
AgNP	<i>Ulva lactuca</i>	20–35	Kubus	<i>P. falciparum</i> (3D7)	76,33	Murugan et al. 2015
AuNP	Auranofin	–	–	<i>P. falciparum</i> (3D7)	2,1 µM	Caroli et al. 2012
TiO ₂	<i>Momordica charantia</i>	34,6–70,4	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	53,42	Gadhi et al. 2018
AgNP	β-Caryophyllene (<i>M. koenigii</i>)	5–100 (29,42)	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	2,34 ± 0,07	Kamaraj et al. 2017
AgNP	<i>Eudrilus eugeniae</i>	4–10	Bulat bola	<i>P. falciparum</i> (3D7)	49,3	Jaganathan et al. 2016
AgNP	<i>Azadirachta indica</i> seed kernel			<i>P. falciparum</i> (3D7)	82,41	Murugan et al. 2015
AgNP	<i>Codium tomentosum</i>			<i>P. falciparum</i> (3D7)	72,45	Murugan et al. 2015
AgNP	<i>Pteridium aquilinum</i>			<i>P. falciparum</i> (3D7)	78,12	Panneerselvam et al. 2011
AgNP	<i>S. jambos</i>			<i>P. falciparum</i> (Dd2)	29,09	Dewi et al. 2019
AuNP	<i>S. jambos</i>			<i>P. falciparum</i> (Dd2)	34,49	Dewi et al. 2019

*Semua nilai dinyatakan dalam satuan µg mL⁻¹, kecuali yang dinyatakan dalam satuan yang berbeda

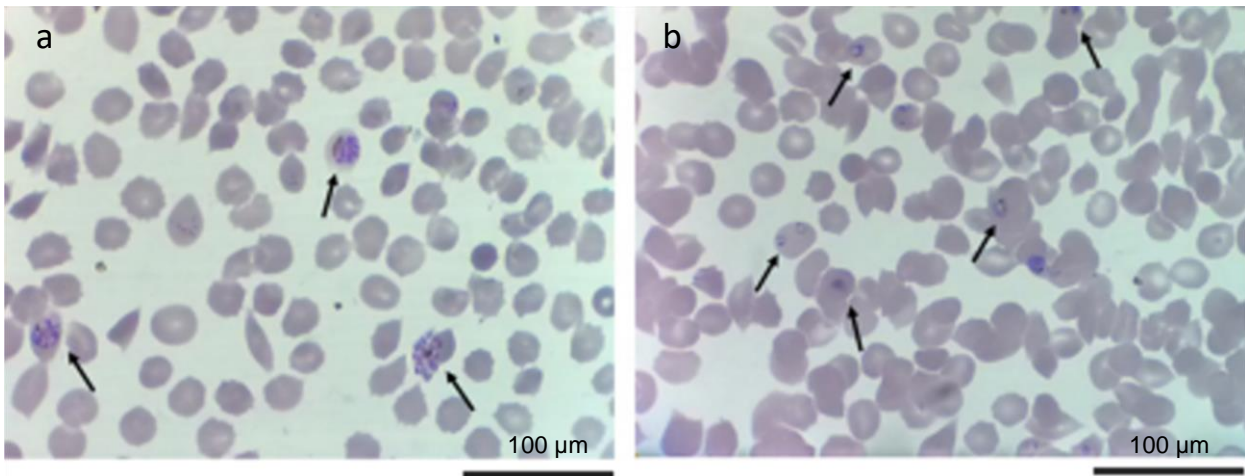
Morfologi *P. falciparum* yang dipaparkan pada nanopartikel dengan konsentrasi 15 µg mL⁻¹ selama 24 jam menunjukkan penghambatan pertumbuhan dan kerusakan membran sel. Kerusakan ini terjadi karena terganggunya struktur dan fungsi dari vakuola makanan sehingga mengakibatkan tidak terbentuknya pigmen parasit (Hemozoin). Hemoglobin yang terdapat di dalam vakuola makanan mengalami degradasi oleh enzim aspartat

protease dan sistein protease (Plasmeptin, Falsipain) yang berfungsi melepaskan ikatan peptida dari protein globulin sehingga terbentuk asam amino-asam amino yang diperlukan untuk sintesis protein oleh *Plasmodium*. Nanopartikel logam mengakibatkan perubahan bentuk pada vakuola makanan *Plasmodium* dengan cara menurunkan jumlah pigmen malaria dan pembengkakan mitokondria. Mekanisme nanopartikel dalam menghambat

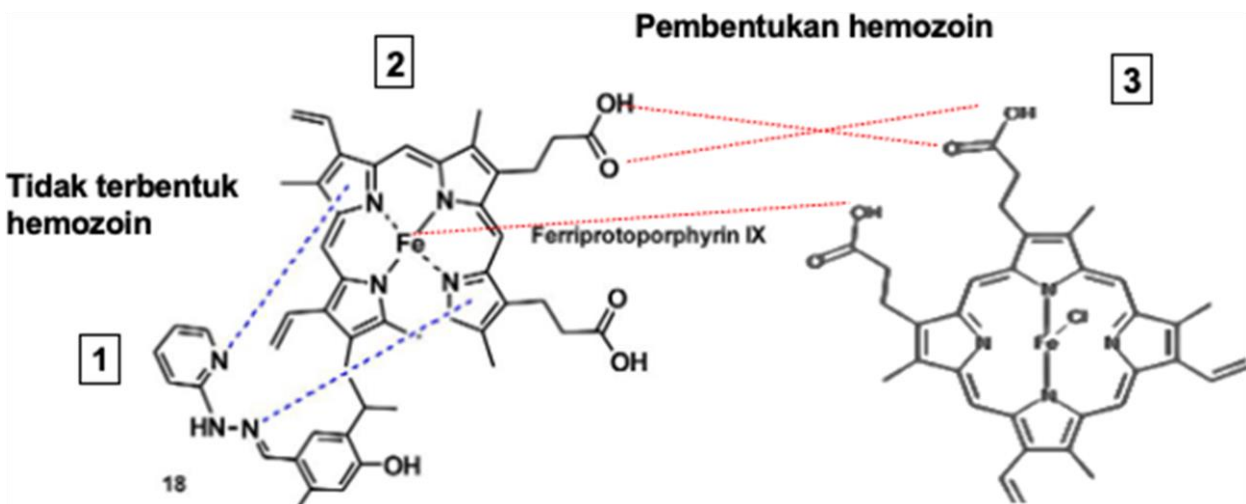
pertumbuhan *Plasmodium* diperkirakan sama dengan obat malaria lainnya seperti klorokuin dan sulfadoksin pirimetamin yaitu dengan cara menghambat proliferasi feriprotoporpirin IX dan peningkatan pH dalam vakuola. Hemoglobin di dalam vakuola makanan mengalami degradasi menjadi heme bebas dan protein globin. Mekanisme nanopartikel di dalam vakuola makanan adalah menghambat reaksi polimerase sehingga heme tidak mengalami detoksifikasi dengan cara berikatan dengan feriprotoporpirin IX yang membentuk senyawa yang bersifat toksik terhadap sel parasit itu sendiri sehingga pada konsentrasi tertentu dapat melisiskan membran parasit (Latifah et al. 2020). Mekanisme penghambatan nanopartikel dapat dilihat pada Gambar 4. Senyawa yang berasal dari nanopartikel

mengikat feriprotoporpirin IX melalui ikatan -C=N-NH- dan substitusi 2-pyridyl sehingga dapat menghambat pembentukan hemozoin yang merupakan hasil sisa metabolisme parasit dalam fase trophozoit eritrosit mencerna hemoglobin. Hemoglobin merupakan sumber nutrisi bagi kelangsungan hidup parasit (Saha et al. 2019).

Mekanisme lain yang diduga dapat menghambat pertumbuhan parasit adalah adanya kenaikan pH pada vakuola. Reaksi antara nanopartikel dan feriprotoporpirin IX akan meningkatkan pH dalam vakuola makanan yang mengakibatkan gangguan pada metabolisme di dalam vakuola makanan sehingga parasit mati. Perubahan pH akan menghambat aktivitas enzim aspartat dan sistein protease sehingga metabolisme parasit terganggu.



Gambar 3. Morfologi penghambatan nanopartikel logam perak terhadap pertumbuhan *Plasmodium falciparum* 3D7 penyebab malaria (a) kontrol negatif/ tanpa paparan (b) paparan menggunakan nanopartikel logam (Sumber: Dutta et al. 2017)



Gambar 4. Mekanisme nanopartikel dalam menghambat pertumbuhan parasite *Plasmodium* penyebab malaria (1) Nanopartikel yang mengandung gugus N-H (2) feriprotoporpirin IX, (3) feriprotoporpirin IX

Tabel 4. Toksisitas nanopartikel terhadap sel pada uji *in vitro* dan *in vivo*

NP	Konsentrasi Inhibisi	Waktu Paparan	Jenis Sel	Jenis Pengujian	Mekanisme Penghambatan	Referensi
Al ₂ O ₃	1–10 μ M	24 jam	HBMVECs	MTT	Menurunkan viabilitas sel, menurunkan fungsi mitokondria	Demir et al. 2013
Al ₂ O ₃	500–2000 mg kg ⁻¹	72 jam	Sel darah mencit	<i>Micronucleus</i>	<i>Genotoxicity</i>	Demir et al. 2013
Silika	25–200 μ g mL ⁻¹	3–24 jam	<i>Hepatocellular carcinoma cells</i> (HepG2)	DCFH-DA 5,5,6,6-tetraethylbenzimidazolecarbocyanide iodine	Meningkatkan ROS, meningkatkan stres oksidatif dan merusak mitokondria	Sun et al. 2011
Perak	0–20 μ g mL ⁻¹	0–20 jam	<i>Human alveolar cell line</i>	MTT DCFH-DA	Meningkatkan ROS, menurunkan viabilitas sel	Foldbjerg et al. 2011
Zinc oxide	10–100 μ g mL ⁻¹	24–48 jam	<i>Human cervix carcinoma cell line</i> (HEp-2)	MTT	Meningkatkan ROS, menurunkan viabilitas sel	Wu dan Zhang 2018
Zinc oxide	14–20 μ g mL ⁻¹	12 jam	<i>in vivo</i>	MTT	Menurunkan viabilitas sel, kerusakan DNA. Apoptosis	Sharma et al. 2012
Iron oxide	25–200 μ g m ⁻¹	2 jam	<i>Murine macrophage cells</i>	MTT	Menurunkan viabilitas sel	Lee et al. 2014
Titanium oxide	1800 μ g/mouse	10 hari	<i>In vivo</i>	<i>Micronucleus</i>	Kerusakan DNA dan <i>genotoxicity</i>	Kazimirova et al. 2019
Titanium oxide	10–50 μ g mL ⁻¹	6–24 jam	<i>Human lung cells</i>	ELISA Trypan blue	Meningkatkan stress oksidatif dan sitotoksitas	Baranowska-Wójcik et al. 2020

Peningkatan pH ini menurunkan kapasitas membran sel yang diduga juga menghambat transport intraseluler seperti jalur *endocytic vesicles* yang membawa hemoglobin ke dalam vakuola makanan atau jalur enzim lisosom (enzim protease) ke dalam vakuola makanan. Keadaan ini mengakibatkan parasit menjadi mati (Sherman 1998). Namun mekanisme ini perlu dibuktikan secara ilmiah, sehingga kajian ini dapat menjadi acuan atau pengembangan ide mengenai mekanisme penghambatan nanopartikel terhadap pertumbuhan parasit *Plasmodium*.

Toksisitas nanopartikel

Meskipun nanopartikel telah banyak dimanfaatkan sebagai *drug delivery vehicle* atau *carrier* obat, sebagai antibakteri, antiparasit maupun bidang medis lainnya, resiko toksisitas pada nanopartikel masih sangat mungkin terjadi. Hingga saat ini belum terdapat data bukti klinis efek toksik bahan nanopartikel pada manusia. Namun, beberapa uji toksisitas telah dilakukan pada

tahap *in vitro* maupun *in vivo*. Nanopartikel dapat merangsang pembentukan oxidative species dan berkontribusi terhadap timbulnya respons inflamasi. Interaksi ini merangsang berbagai *redox cycling cascade* yang mengurangi antioksidan endogen dan menyebabkan stres oksidatif. Penelitian Bahadar et al. (2016) menyatakan bahwa nanopartikel dapat menyebabkan toksisitas karena kemampuannya dalam menginduksi penghasilan reactive oxygen species (ROS) berlebih. Permukaan nanopartikel bersifat tidak stabil sehingga dapat berinteraksi dengan sistem imun. Nanopartikel yang bersifat non toksik memiliki permukaannya yang stabil sehingga tidak mudah berinteraksi dengan sel limpa (*spleen*) dan sel imun. Beberapa jenis nanopartikel yang bersifat toksik pada uji *in vitro* dan *in vivo* dapat dilihat pada Tabel 4.

Pemanfaatan dan penelitian mengenai nanopartikel telah berkembang pesat dalam dekade terakhir. Perkembangan nanopartikel yang pesat ini merupakan tantangan dan

peluang untuk dapat dimanfaatkan dalam semua sector, khususnya dalam bidang Kesehatan, Nanopartikel sangat potensial dan menjanjikan dalam menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* seperti yang telah dijelaskan di atas, namun gap pada penelitian ini masih perlu dikaji mendalam untuk meningkatkan efektivitas dan peran nanopartikel sebagai obat antimalaria. Melalui tulisan ini diharapkan penelitian di masa mendatang dapat lebih fokus pada mekanisme aksi dari nanopartikel logam dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium*. Permasalahan yang dihadapi saat ini pada kasus malaria adalah resistensi obat yang sudah ada seperti klorokuin dan sulfadoksin pirimetamin, sehingga penelitian nanopartikel logam ke depan dapat berkontribusi memberikan solusi obat baru maupun obat kombinasi dalam menyelesaikan masalah resistensi obat malaria.

KESIMPULAN

Nanopartikel logam disintesis melalui metode fisika, kimia dan biologi (alami). Nanopartikel yang disintesis dari bahan alam atau tanaman memiliki aktivitas yang baik dengan keaktifan tinggi hingga sedang dalam menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium* penyebab malaria dengan nilai IC_{50} 8–82 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Mekanisme penghambatan nanopartikel yaitu dengan cara mengganggu fungsi dari vakuola makanan sehingga mengakibatkan tidak terbentuknya pigmen parasit (Hemozoin) melalui reaksi ikatan nanopartikel dengan feriprotoporpirin IX. Reaksi ini berakibat pada meningkatnya pH di vakuola makanan. Tingginya pH pada vakuola makanan akan mengganggu aktivitas metabolisme dengan cara menghambat aktivitas enzim aspartat dan sistein protease sehingga parasit akan mati.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelghany AM, Oraby AH, Asnag GM (2019) Structural, thermal and electrical studies of polyethylene oxide/starch blend containing green synthesized gold nanoparticles. *J Mol Struct* 1180: 15–25. doi: 10.1016/j.molstruc.2018.11.095
- Abdullah M, Virgus Y, Nirmin, Khairurrijal (2008) Review: Sintesis nanopartikel. *J Nano Saintek* 1: 33–57
- Akhtar MS, Panwar J, Yun YS (2013) Biogenic synthesis of metallic nanoparticles by plant extracts. *ACS Sustainable Chem Eng* 1: 591–602. doi: 10.1021/sc300118u
- Bahadar MH, Maqbool F, Niaz K, Abdollahi M (2016) Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iran Biomed J* 20: 1–11. doi: 10.7508/ibj.2016.01.001
- Balaraman P, Balasubramanian B, Kaliannan D, Durai M, Kamyab H, Park S, Chelliapan S, Lee CT, Maluventhen V, Maruthupandian A (2020) Phycosynthesis of silver nanoparticles mediated from marine algae *Sargassum myriocystum* and its potential biological and environmental applications. *Waste Biomass Valor* 11: 5255–5271. doi: 10.1007/s12649-020-01083-5
- Banala RR, Nagati VB, Karnati PR (2015) Green synthesis and characterization of *Carica papaya* leaf extract coated silver nanoparticles through X-ray diffraction, electron microscopy and evaluation of bactericidal properties. *Saudi J Biol Sci* 22: 637–644. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.007
- Baranowska-Wójcik E, Szwajgier D, Oleszczuk P, Winiarska-Mieczan A (2020) Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health - A review. *Biol Trace Elem Res* 193: 118–129. doi: 10.1007/s12011-019-01706-6
- Boldeiu A, Simion M, Mihalache I, Radoi A, Banu M, Varasteanu P, Nadejde P, Vasile E, Acasandrei A, Popescu RC, Savu D, Kusko M (2019) Comparative analysis of honey and citrate stabilized gold nanoparticles: *In vitro* interaction with proteins and toxicity studies. *J Photochem Photobiol B: Biol* 197: 111519. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111519
- Caroli A, Simeoni S, Lepore R, Tramontano A, Via A (2012) Investigation of a potential mechanism for the inhibition of SmTGR by auranofin and its implication for *Plasmodium falciparum* inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 417: 576–581. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.009

- Chaves-Sandoval BE, Ibanez-Hernandez MAA, Gracia-Franco F, Galindo-Perez EJ, Abrica-González P, Martínez-Jiménez A, Balderas López JA (2016) Biological synthesis and characterization of gold nanoparticles (AuNPs) using plant extracts. *J Nanomater Mol Nanotechnol* 5: 4. doi: 10.4172/2324-8777.1000192
- 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. *Mar Drugs* 16: 277. doi: 10.3390/md16080277
- Demir E, Turna F, Vales G, Kaya B, Creus A, Marcos R (2013) In vivo genotoxicity assessment of titanium, zirconium and aluminium nanoparticles, and their microparticulated forms, in *Drosophila*. *Chemosphere* 93: 2304–2310. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.08.022
- Devatha CP, Thalla AK (2018) Chapter 7 - Green synthesis of nanomaterials. In: Bhagyaraj SM, Oluwafemi OS, Kalarikkal N, Thomas S (Eds). *Synthesis of Inorganic Nanomaterials: Advances and Key Technologies*. Pp 169–184. Woodhead Publishing, Duxford UK. doi: 10.1016/B978-0-08-101975-7.00007-5
- Dewi AKT, Kartini, Sukweenadhi J, Avanti C (2019) Karakter fisik dan aktivitas antibakteri nanopartikel perak hasil *green synthesis* menggunakan ekstrak air daun sendok (*Plantago major* L.). *Pharm Sci Res* 6: 69–81. doi: 10.7454/psr.v6i2.4220
- Divakaran D, Lakkakula JR, Thakur M, Kumawat MK, Srivastava R (2019) Dragon fruit extract capped gold nanoparticles: Synthesis and their differential cytotoxicity effect on breast cancer cells. *Mater Lett* 236: 498–502. doi: 10.1016/j.matlet.2018.10.156
- Dubey SP, Lahtinen M, Sillanpaa M (2010) Green synthesis and characterizations of silver and gold nanoparticles using leaf extract of *Rosa rugosa*. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 264: 34–41. doi: 10.1016/j.colsurfa.2010.04.023
- Dutta PP, Bordoloi M, Gogoi K, Roy S, Narzary B, Bhattacharyya DR, Mohapatra PK, Mazumder B (2017) Antimalarial silver and gold nanoparticles: Green synthesis, characterization and *in vitro* study. *Biomed Pharmacother* 91: 567–580. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.032
- Foldbjerg R, Dang DA, Autrup H (2011) Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549. *Arch Toxicol* 85: 743–750. doi: 10.1007/s00204-010-0545-5
- Gadhi TA, Hernandez S, Castellino M, Chiodoni A, Husak T, Barrera G, Allia P, Russo N, Tagliaferro A (2018) Single BiFeO₃ and mixed BiFeO₃/Fe₂O₃/Bi₂Fe₄O₉ ferromagnetic photocatalysts for solar light driven water oxidation and dye pollutants degradation. *J Ind Eng Chem* 63: 437–448. doi:10.1016/j.jiec.2018.03.004
- Gangapuram BR, Bandi R, Alle M, Dadigala R, Kotu GM, 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. *J Mol Struct* 1167: 305–315. doi: 10.1016/j.molstruc.2018.05.004
- Ijaz I, Gilani E, Nazir A, Bukhari A (2020) Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterization and application of nanoparticles. *Green Chem Lett Rev* 13: 223–245. doi: 10.1080/17518253.2020.1802517
- Jaganathan A, Murugan K, Panneerselvam C, Madhiyazhagan P, Dinesh D, Vadivalagan C, Aziz AT, Chandramohan B, Suresh U, Rajaganesh R, Subramaniam J, Nicoletti M, Higuchi A, Alarfaj AA, Munusamy MA, Kumar S, Benelli G (2016) Earthworm-mediated synthesis of silver nanoparticles: A potent tool against hepatocellular carcinoma, *Plasmodium falciparum* parasite and malarial mosquitoes. *Parasitol Int* 65: 276–284. doi: 10.1016/j.parint.2016.02.003
- Kamaraj C, Balasubramani G, Siva C, Raja M, Balasubramanian V, Raja RK, Tamilselvan S, Bennelli G, Parumal P (2017) Ag nanoparticles synthesized using *B-caryophyllene* isolated from *Marruya koenigii*: Antimalarial (*Plasmodium falciparum* 3D7) and anticancer activity (A549 and HeLa cell lines). *J Clust Sci* 28: 1667–1684. doi:

- 10.1007/s10876-017-1180-6
- Kazimirova A, Baranokova M, Staruchova M, Drlickova M, Volkovova K, Dusinska M (2019) Titanium dioxide nanoparticles tested for genotoxicity with the comet and micronucleus assays *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*. *Mutat Res* 843: 57–65. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.05.001
- Kemendes (2019) Buku Saku Tatalaksana Kasus Malaria. Dirjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Kim D, Jeong S, Moon J (2006) Synthesis of silver nanoparticles using the polyol process and the influence of precursor injection. *Nanotechnology* 17: 4019–4024. doi: 10.1088/0957-4484/17/16/004
- Kruis FE, Fissan H, Rellinghaus B (2000) Sintering and evaporation characteristics of gas-phase synthesis of size-selected PbS nanoparticles. *Mater Sci Eng B* 69-70: 329–334. doi: 10.1016/S0921-5107(99)00298-6
- Latifah N, Subarnas A, Chaerunisaa (2020) Antimalaria medicine and its mechanism: A review. *Majalah Farmasutika* 5: 39–48. doi: 10.24198/mfarmasetika.v5i1.25927
- Lee JH, Ju JE, Kim BI, Pak PJ, Coi EK, Lee HS, Chung N (2014) Rod-shaped iron oxide nanoparticles are more toxic than sphere-shaped nanoparticles to murine macrophage cells. *Environ Toxicol Chem* 33: 2759–2766. doi: 10.1002/etc.2735
- Lourenço IM, Pieretti JC, Nascimento MHM, Lombello CB, Seabra AB (2019) Eco-friendly synthesis of iron nanoparticles by green tea extract and cytotoxicity effects on tumoral and non-tumoral cell lines. *Energ Ecol Environ* 4: 261–270. doi: 10.1007/s40974-019-00134-5
- Magnusson MH, Deppert K, Malm JO, Bovin JO, Samuelson L (1999) Gold nanoparticles: Production, reshaping, and thermal charging. *J Nanoparticle Res* 1: 243–251. doi: 10.1023/A:1010012802415
- Mahdavi M, Namvar F, Ahmad MB, Mohamad R (2013) Green biosynthesis and characterization of magnetic iron oxide (Fe₃O₄) nanoparticles using seaweed (*Sargassum muticum*) aqueous extract. *Molecules* 18: 5954–5964. doi: 10.3390/molecules18055954
- Marimuthu S, Rahuman AA, Rajakumar G, Santhoshkumar T, Kirthi AV, Jayaseelan C, Bagavan A, Zahir AA, Elango G, Kamaraj C (2011) Evaluation of green synthesized silver nanoparticles against parasites. *Parasitol Res* 108: 1541–1549. doi: 10.1007/s00436-010-2212-4
- Martien R, Adhyatmika, Irianto IDK, Farida V, Sari DP (2012) Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik* 8: 133–144. doi: 10.22146/farmaseutik.v8i1.24067
- Mishra A, Kaushik NK, Sardar M, Sahal D (2013) Evaluation of antiplasmodial activity of green synthesized silver nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces* 111: 713–718. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.06.036
- Murugan K, Benelli G, Panneerselvam C, Subramaniam J, Jeyalalitha T, Dinesh D, Nicoletti M, Hwang JS, Suresh U, Madhiyazhagan P (2015) *Cymbopogon citratus*-synthesized gold nanoparticles boost the predation efficiency of copepod *Mesocyclops aspericornis* against malaria and dengue mosquitoes. *Exp Parasitol* 153: 129–138. doi: 10.1016/j.exppara.2015.03.017
- 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. *J Mol Liq* 262: 318–321. doi: 10.1016/j.molliq.2018.04.087
- Namvar F, Azizi S, Ahmad MB, Shamel K, Mohamad R, Mahdavi M, Tahir PM (2015) Green synthesis and characterization of gold nanoparticles using the marine macroalgae *Sargassum muticum*. *Res Chem Intermed* 41: 5723–5730. doi: 10.1007/s11164-014-1696-4
- Ouano JJS, Que MCO, Basilia BA, Alguno AC (2018) Controlling the absorption spectra of gold nanoparticles synthesized via green synthesis using brown seaweed (*Sargassum crassifolium*) extract. In: Amemiya T, Lei X, Peng XQ (Eds). *Key Engineering Materials*, pp. 78–82. Trans

- Tech Publications, Switzerland. doi: 10.4028/www.scientific.net/KEM.772.78
- Panneerselvam C, Ponarulselvam S, Murugan K (2011) Potential antiplasmodial activity of synthesized silver nanoparticle using *Andrographis paniculata* Nees (Acanthaceae). Arch Appl Sci Res 3: 208–217
- Paolo M, Paolo A, Alessandro C (2012) Nanoparticles. In: Bhushan B (Ed). Encyclopedia of Nanotechnology. Springer, Dordrecht. doi: 10.1007/978-90-481-9751-4_236
- Patra JK, Baek KH (2014) Green nanobiotechnology: Factors affecting synthesis and characterization techniques. J Nanomater 2014: 417305. doi: 10.1155/2014/417305
- Praselia E, Firdaus ML, Elvianawati (2019) Upaya peningkatan sensitivitas nanopartikel perak untuk analisis ion merkuri (II) secara citra digital dengan penambahan NaCl. J Alotrop 3: 139–147
- Rahman K, Khan SU, Fahad S, Chang MX, Abbas A, Khan WU, Rahman L, Ul Haq Z, Nabi G, Khan D (2019) Nanobiotechnology: A new approach to treat and prevent malaria. Int J Nanomedicine 14: 1401–1410. doi: 10.2147/IJN.S190692
- Rajakumar G, Rahuman AA (2011) Larvicidal activity of synthesized silver nanoparticles using *Eclipta prostrata* leaf extract against filariasis and malaria vectors. Acta Trop 118: 196–203. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.03.003
- Rotimi L, Ojemaye MO, Okoh OO, Sadimenko A, Okoh AI (2019) Synthesis, characterization, antimalarial, antitrypanocidal and antimicrobial properties of gold nanoparticle. Green Chem Lett Rev 12: 61–68. doi: 10.1080/17518253.2019.1569730
- Saber H, Alwaleed EA, Ebnalwaleed KA, Sayed A, Salem W (2017) Efficacy of silver nanoparticles mediated by *Jania rubens* and *Sargassum dentifolium* macroalgae; caharacterization and biomedical application. Egypt J Basic Appl Sci 4: 249–255. doi: 10.1016/j.ejbas.2017.10.006
- Saha SJ, Siddiqui AA, Pramanik S, Saha D, De R, Mazumder S, Debsharma S, Nag S, Banerjee C, Bandyopadhyay U (2019) Hydrazonophenol, a food vacuole-targetes and ferriprotoporphyrin IX-interacting chemotype prevents drug-resistant malaria. ACS Infect Dis 5: 63–73. doi: 10.1021/acsinfecdis.8b00178
- Saifuddin N, Wong CW, Nur Yasumira AA (2009) Rapid biosynthesis of silver nanoparticles using culture supernatant of bacteria with microwave irradiation. e-J Chem 6: 61–70. doi: 10.1155/2009/734264
- Sathishkumar M, Sneha K, Won SW, Cho CW, Kim S, Yun YS (2009) *Cinnamom zeylanicum* bark extract and powder mediated green synthesis of nanocrystalline silver particles and its bactericidal activity. Colloids Surf B Biointerfaces 73: 332–338. doi: 10.1016/j.colsurfb.2009.06.005
- Shah M, Fawcett D, Sharma S, Tripathy SK, Poinern GEJ (2015) Green synthesis of metallic nanoparticles via biological entities. Materials (Basel) 8: 7278–7308. doi: 10.3390/ma8115377
- Shankar SS, Rai A, Ahmad A, Sastry M (2004) Rapid synthesis of Au, Ag, and bimetallic Au core – Ag shell nanoparticles using neem (*Azadirachta indica*) leaf broth. J Colloid Interface Sci 275: 496–502. doi: 10.1016/j.jcis.2004.03.003
- Sharma V, Singh P, Pandey AK, Dhawan A (2012) Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles. Mutat Res 745: 84–91. doi: 10.1016/j.mrgentox.2011.12.009
- Sherman IW (1998) Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection. American Society for Microbiology Press, Washington DC
- Sigh P, Kim YJ, Zhang D, Yang DC (2016) Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. Trends Biotechnol 34: 588–599. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.02.006
- Singh AK, Tiwari R, Singh VK, Singh P, Khadim SR, Singh U, Laxmi, Srivastava V, Hasan SH, Asthana RK (2019) Green synthesis of gold nanoparticles from *Dunaliella salina*, its characterization and *in vitro* anticancer activity on breast cancer cell line. J Drug Deliv Sci Technol 51: 164–176.

- doi: 10.1016/j.jddst.2019.02.023
- Singh P, Kim YJ, Wang C, Mathiyalagan R, El-Agamy Farh M, Yang DC (2015) Biogenic silver and gold nanoparticles synthesized using red ginseng root extract, and their applications. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 44: 811–816. doi: 10.3109/21691401.2015.1008514
- Sun L, Li Y, Liu X, Jin M, Zhang L, Du Z, Guo C, Huang P, Sun Z (2011) Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles. *Toxicol In Vitro* 25: 1619–1629. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.012
- Tian J, Wong KKY, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, Chiu JF, Tam PKH (2007) Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem Med Chem* 2: 129–136. doi: 10.1002/cmdc.200600171
- Tsuji T, Iryo K, Watanabe N, Tsuji M (2002) Preparation of silver nanoparticles by laser ablation in solution: Influence of laser wavelength on particle size. *Appl Surf Sci* 202: 80–85. doi: 10.1016/S0169-4332(02)00936-4
- Umamaheswari C, Lakshmanan A, Nagarajan NS (2018) Green synthesis, characterization and catalytic degradation studies of gold nanoparticles against congo red and methyl orange. *J Photochem Photobiol B, Biol* 178: 33–39. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.10.017
- Wacławek S, Gončuková Z, Adach K, Fijałkowski M, Černík M (2018) Green synthesis of gold nanoparticles using *Artemisia dracuncululus* extract: Control of the shape and size by varying synthesis conditions. *Environ Sci Pollut Res int* 25: 24210–24219. doi: 10.1007/s11356-018-2510-4
- Wang L, Wu Y, Xie J, Wu S, Wu Z (2018) Characterization, antioxidant and antimicrobial activities of green synthesized silver nanoparticles from *Psidium guajava* L. leaf aqueous extract. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 86: 1–8. doi: 10.1016/j.msec.2018.01.003
- WHO (2019) Global Malaria Programme. World Health Organization https://www.who.int/malaria/about_us/en/. Accessed 4 Oct 2020
- WHO (2021) World Malaria Report 2020: 20 Years of Global Progress and Challenges. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>. Accessed 19 April 2021
- Wu H, Zhang J (2018) Chitosan-based zinc oxide nanoparticle for enhanced anticancer effect in cervical cancer: A physicochemical and biological perspective. *Saudi Pharm J* 26: 205–210. doi: 10.1016/j.jsps.2017.12.010
- Yulizar Y, Kadja GTM, Safaat M (2016) Well-exposed gold nanoclusters on Indonesia natural zeolite: A highly active and reusable catalyst for the reduction of *p*-nitrophenol. *Reac Kinet Mech Cat* 117: 353–363. doi: 10.1007/s11144-015-0916-2
- Zayadi RA, Abu Bakar F, Ahmad MK (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. *Sustain Chem Pharm* 13: 100156. doi: 10.1016/j.scp.2019.10015