

## **Efektivitas Antibakteri Senyawa Kurkumin terhadap *Foodborne Bacteria*: Tinjauan *Curcuma longa* untuk Mengatasi Resistensi Antibiotik**

**Anak Agung Ayu Dewi Sekarini<sup>1,\*</sup>, Ita Krissanti<sup>1,2</sup>, Mas Rizky A. A. Syamsunarno<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

\*E-mail: [ayusekarini75@gmail.com](mailto:ayusekarini75@gmail.com)

### **Abstract**

Antibiotic resistance has negatively impacted food safety and health with an increasing number of resistant foodborne bacteria, especially in foods from farm animals. Turmeric or *Curcuma longa* has curcumin as its primary active component, which is known to have a broad range of biological activities and low toxicity. Curcumin shows better antibacterial effectiveness than *C. longa* extract in vitro and in vivo studies, so that has significant potential as an antibacterial alternative because of its inexpensiveness, easy to find, and safe to use. However, curcumin is hydrophobic, which makes it hard to dissolve in the body. Thus, it needs other formulation to enhance its bioavailability. This review discusses the antibacterial activity of curcumin against foodborne bacteria, including various formulations, mechanisms, and the toxicity of curcumin.

**Keywords:** Turmeric, *Curcuma longa*, Curcumin, Antibacterial, Foodborne bacteria

### **Abstrak**

Resistensi antibiotik berdampak negatif terhadap keamanan pangan dan kesehatan dengan meningkatnya jumlah kejadian resisten pada bakteri yang dibawa makanan (*foodborne bacteria*), terutama makanan yang berasal dari hewan ternak. Kunyit atau *Curcuma longa* memiliki kandungan aktif terbesar berupa kurkumin, yang diketahui memiliki aktivitas biologis luas dan toksisitas rendah. Kurkumin memperlihatkan efektivitas antibakteri yang lebih baik daripada ekstrak *C. longa* pada penelitian *in vitro* dan *in vivo* sehingga memiliki potensi besar sebagai senyawa alternatif antibakteri karena murah, mudah ditemukan, dan aman untuk digunakan. Namun, kurkumin bersifat hidrofobik, yang membuatnya sulit larut di dalam tubuh. Oleh karena itu, kurkumin memerlukan formulasi lain untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Studi literatur ini membahas aktivitas antibakteri kurkumin terhadap *foodborne bacteria* yang meliputi berbagai formulasi kurkumin, mekanisme kerja, serta toksisitasnya.

**Kata Kunci:** Kunyit, *Curcuma longa*, Kurkumin, Antibakteri, *Foodborne bacteria*

## ■ Pendahuluan

*Foodborne bacteria* adalah salah satu penyebab terjadinya *foodborne disease*, yang merupakan permasalahan dunia karena berdampak besar pada keamanan pangan dan kesehatan [1, 2]. *Foodborne bacteria* dapat menyebabkan keracunan makanan hingga wabah penyakit yang berujung pada kematian [3, 4]. Mekanisme penyebaran *foodborne bacteria* bisa melalui makanan yang terkontaminasi, lingkungan, dan kontak hewan atau manusia ke manusia [5]. Penemuan *foodborne bacteria* resisten terhadap antibiotik dari makanan yang berasal dari hewan ternak meningkatkan kekhawatiran dunia terkait dengan penurunan efektivitas antibiotik yang kerap digunakan di manusia atau hewan. Hal tersebut merupakan salah satu konsekuensi dari penggunaan antibiotik sebagai *growth promotor* di hewan ternak [6, 7]. Peningkatan kesadaran terhadap bahaya resistensi antibiotik yang dapat menyebar melalui makanan yang terkontaminasi bakteri (*foodborne bacteria*) resisten berdampak pada permintaan masyarakat terhadap alternatif senyawa antibakteri baru dan efektif yang lebih aman untuk digunakan [8, 9].

Tanaman herbal yang sering kali digunakan dalam pengobatan tradisional mengandung beragam metabolit sekunder yang bisa dimanfaatkan sebagai alternatif antibakteri [10, 11]. Kunyit yang bernama latin *Curcuma longa* merupakan salah satu tanaman herbal serbaguna bernilai ekonomis yang mudah untuk diperoleh. *C. longa* dimanfaatkan sebagai bumbu masakan, tanaman obat, dan hias, serta tersebar terutama di wilayah Asia Tenggara dan Asia Selatan [12]. Komposisi fitokimia senyawa ekstrak *C. longa* terdiri dari alkaloid, saponin, tanin, sterol, asam fitat, flavonoid, dan fenol, dengan komponen aktif berupa kurkuminoid yang utamanya terdiri dari kurkumin (*diferuloylmethane*), *demethoxycurcumin*, dan *bisdemethoxycurcumin*. Kurkumin adalah komponen bioaktif terbesar yang menyusun *C. longa* hingga 15% dari berat kering dan merupakan penghasil warna kuning-oranye pada rimpangnya [9, 10]. Kandungan total kurkumin yang diproduksi *C. longa* bisa bervariasi disebabkan oleh hibridisasi dengan spesies *Curcuma* lainnya, dimana *C. longa* keturunan murni yang tumbuh di Indonesia memiliki kandungan tinggi kurkumin [13]. Hasil isolasi kurkumin dari bubuk rimpang *C. longa* juga dipengaruhi oleh temperatur, ukuran partikel, waktu pencampuran, dan rasio pelarut terhadap bubuk tersebut [14]. Penelitian terhadap kurkumin menunjukkan adanya aktivitas antimikroba, anti-

inflamasi, antioksidan, antikanker, antidiabetes tipe 2, antikoagulan, antitrombotik, antidepresan, dan anti-penuaan [15–21]. Selain itu, kurkumin yang merupakan senyawa polifenol dianggap aman untuk dikonsumsi karena rendah hingga tidak menyebabkan efek toksik pada hewan dan manusia [22, 23].

Aktivitas biologis yang beragam disertai tingkat keamanan dosis tinggi, serta murah dan mudah untuk didapatkan, membuat kurkumin yang merupakan senyawa aktif utama *C. longa* memiliki peluang besar untuk digunakan secara luas sebagai alternatif antibakteri. Oleh karena itu, tinjauan kepustakaan ini membahas efektivitas kurkumin sebagai antibakteri terhadap *foodborne bacteria*, baik yang bersifat bakteri Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus spp.* (*B. subtilis*, *B. cereus*)) maupun Gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.* (*S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, dan *Campylobacter jejuni*) dengan menunjukkan aktivitas antibakteri, berbagai bentuk formulasi, mekanisme kerja, serta toksisitasnya berdasarkan penelitian yang telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*.

## ■ Metode Penelitian

Teknik pengumpulan data dilakukan melalui studi literatur terhadap artikel jurnal penelitian ilmiah. Sumber literatur diperoleh dengan menggunakan mesin pencarian yang meliputi Google Scholar, ResearchGate, PubMed, dan Elsevier. Kata kunci yang dimasukkan pada mesin pencarian mencakup sendiri atau gabungan kata berikut, seperti “*curcuma longa*”, “*curcumin*”, “*antibacterial*”, “*antimicrobial*”, “*foodborne bacteria*”, “*bioavailability*”, “*formulation*”, “*mechanism*”, “*toxicity*”, “*in vitro*”, “*in vivo*”.

## ■ Hasil dan Pembahasan

### Aktivitas Antibakteri *Curcuma longa* dan Kurkumin

*C. longa* dan kurkumin diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif [24, 25]. Penelitian terhadap ekstrak metanol dan butanol *C. longa* yang diujikan terhadap *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. dysenteriae*, *B. subtilis*, *S. aureus* menghasilkan zona hambat masing-masing 25-27 mm dan 14-24

mm dengan KHM (konsentrasi hambat minimum) 50 µg/ml. Ekstrak metanol lebih efektif digunakan dibandingkan ekstrak butanol dan *B. subtilis* menjadi bakteri paling sensitif terhadap ekstrak *C. longa* [24]. Penelitian lain terhadap ekstrak air, etanol, dan metanol *C. longa* menunjukkan aktivitas antibakteri ekstrak etanol yang lebih baik dalam menghambat pertumbuhan *E. coli*, *S. aureus*, dan *P. aeruginosa* dibandingkan ekstrak lainnya. Semua ekstrak paling efektif terhadap *E. coli*, dengan ekstrak air lebih aktif dibanding ekstrak metanol [26]. Hasil tersebut berkebalikan dengan penelitian sebelumnya yang juga menguji ekstrak air, etanol, dan metanol *C. longa* terhadap bakteri yang dibawa makanan, yaitu *B. subtilis*, *S. aureus*, dan *E. coli*. Hasil penelitian memperlihatkan daya hambat ekstrak metanol terhadap *E. coli* paling tinggi, sedangkan ekstrak air aktif menghambat pertumbuhan *S. aureus* [27].

Perbedaan sensitivitas antibakteri yang ditunjukkan bisa dikarenakan adanya perbedaan pelarut, konsentrasi ekstrak, metode ekstraksi, dan metode pengujian antibakteri, serta perbedaan komposisi zat aktif yang dikandung *C. longa* terkait dengan pengaruh berbagai faktor lingkungan. Selain itu, *strain* bakteri juga bisa menyebabkan perbedaan efektivitas ekstrak *C. longa* [9, 27, 28]. Penggunaan pelarut perlu diperhatikan terkait dengan senyawa yang ingin diekstraksi dari *C. longa*. Pelarut etanol dan metanol memiliki polaritas tinggi dan solubilitas yang lebih baik untuk mengekstraksi substansi antibakteri yang terkandung di dalam *C. longa* dibanding air dan etil asetat. Beberapa penelitian juga menunjukkan ekstrak metanol *C. longa* menghambat pertumbuhan bakteri yang lebih baik dibandingkan ekstrak etanol *C. longa*, meskipun tidak berbeda jauh. Namun, perlu diperhatikan bahwa pelarut metanol memiliki toksisitas tinggi yang berdampak fatal pada makhluk hidup, sehingga pelarut etanol lebih baik digunakan untuk mengekstrak senyawa yang akan diujikan ke makhluk hidup [27, 29–32]. Pengujian KHM ekstrak etanol dan heksan *C. longa* dengan metode difusi, yang mengandung 86,5% kurkumin berdasarkan analisa HPLC (*high-performance liquid chromatography*), mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan KHM masing-masing 3,91-125 dan 125-100 ppt. Ekstrak etanol *C. longa* menunjukkan aktivitas antibakteri yang baik ketika melawan bakteri patogen udang dan ayam dengan menghambat pertumbuhan *S. aureus*, tetapi tidak mempengaruhi pertumbuhan *E. coli* [33]. Hasil tersebut serupa dengan hasil penelitian Chan *et al.* [28], dimana ekstrak metanol *C. longa* tidak

menghambat pertumbuhan *S. aureus*, yang kemungkinan terjadi akibat perbedaan *strain* bakteri yang digunakan.

Penelitian Bhawana *et al.* [15] menunjukkan nilai KHM kurkumin terhadap *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, dan *P. aeruginosa* berkisar antara 100 sampai 300 µg/ml. Kurkumin menghasilkan KHM yang berkisar 129 µg/ml hingga 219 µg/ml terhadap *methicillin sensitive S. aureus* (MSSA), *methicillin resistant S. aureus* (MRSA), *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, dan *E. coli* [22]. *B. subtilis* menjadi bakteri yang paling sensitif terhadap kurkumin dengan nilai KHM terendah, yaitu 100 µg/ml [15] dan 129 µg/ml [22]. Bakteri Gram positif memiliki sensitivitas yang lebih baik terhadap kurkumin dibandingkan dengan bakteri Gram negatif. Hal tersebut terbukti dengan nilai KHM *L. monocytogenes* dan *S. aureus* yang lebih rendah daripada *S. Typhimurium* dan *E. coli*. Hasil serupa juga ditunjukkan pada pengujian yang menggunakan sampel potongan daging kecil sebagai medium bakteri patogen, dimana bakteri yang paling sensitif terhadap kurkumin secara berurutan adalah *L. monocytogenes* > *S. aureus* > *S. Typhimurium* > *E. coli* Semakin meningkat dosis kurkumin, semakin baik juga aktivitas antibakteri yang ditunjukkan. Tetapi, peningkatan dosis kurkumin yang digunakan sebagai antibakteri pada makanan dapat menyebabkan penurunan terhadap penerimaan kualitas makanan oleh konsumen karena mempengaruhi warna makanan [25]. Kurkumin mampu menghambat pertumbuhan bakteri *E. coli* dan *Salmonella sp* yang sering kali menyebabkan kontaminasi pada daging ayam yang bergantung pada dosis. Kurkumin menunjukkan kemampuan antibakteri yang menjanjikan sebagai alternatif antibiotik [34].

Ekstrak *C. longa* dan kurkumin juga menunjukkan kemampuan antibakteri terhadap *strain* bakteri resisten. Ekstrak *C. longa* memperlihatkan kemampuan antibakteri terhadap MDR *S. aureus*, dimana ekstrak alkohol memperlihatkan zona hambat, KHM, dan KBM (konsentrasi bunuh minimum) yang lebih baik dibanding ekstrak air [39]. Ekstrak *C. longa* efektif dalam membunuh isolat *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, dan *E. coli*, yang secara fenotip resisten terhadap banyak antibiotik. Sifat resisten dari bakteri tersebut pada penelitian ini diketahui berdasarkan KHM, KBM, dan perbandingan nilai dengan standar antibiotik, yaitu klindamisin, penisilin G, kloramfenikol,

eritromisin, ampisilin, dan vankomisin. Resistensi jika diameter hambatan < 15 mm dan KBM > 0,5 mg/ml. Perbedaan pelarut yang digunakan mempengaruhi sensitivitas bakteri terhadap ekstrak *C. longa*, dimana ekstrak air *C. longa* paling efektif terhadap *B. subtilis* dan *S. aureus*, sedangkan ekstrak aseton paling efektif terhadap *P. aeruginosa* dan *E. coli*. Ekstrak *C. longa* dengan pelarut berbeda-beda memiliki nilai KHM dan KBM berkisar antara 5 sampai 55 µg/ml [40]. Penelitian Mahmood *et al.*

[41] memperlihatkan efek inhibisi *C. longa* yang kuat terhadap MRSA. Efektivitas kurkumin yang diujikan terhadap bakteri *S. dysenteriae* dan *C. jejuni* memiliki KHM 256 µg/ml, sedangkan strain resisten lebih dari satu antibiotik masing-masing bakteri tersebut memiliki KHM > 512 µg/ml [38]. Hasil penelitian Gunes *et al.* [22] menunjukkan kurkumin memiliki KHM yang lebih rendah terhadap MRSA dibanding MSSA.

Tabel 1. Aktivitas Antibakteri Kurkumin Terhadap *Foodborne Bacteria*

Zat Antibakteri (pelarut)	Metode	Bakteri	KHM (µg/ml)	Referensi
Kurkumin (etanol)	Kaldu makrodilusi	<i>Staphylococcus aureus</i>	125	[34]
		<i>Listeria monocytogenes</i>	125	
		<i>Escherichia coli</i>	250	
		<i>Salmonella Typhimurium</i>	250	
Kurkumin (etanol)	Mikrotiter dilusi	<i>Escherichia coli</i>	125	[35]
		<i>Bacillus cereus</i>	500	
Kurkumin (DMSO)	Agar dilusi	<i>Staphylococcus aureus</i>	150	[15]
		<i>Bacillus subtilis</i>	100	
		<i>Escherichia coli</i>	300	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	
Kurkumin (DMSO)	Dilusi	<i>Staphylococcus aureus</i>	280	[36]
		<i>Bacillus subtilis</i>	200	
		<i>Escherichia coli</i>	600	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	280	
Kurkumin (etanol)	Kaldu makrodilusi	<i>Escherichia coli</i>	175	[22]
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	129	
		<i>Bacillus subtilis</i>	293	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	219	
		MRSA	217	
Kurkumin (DMSO)	Kaldu mikrodilusi	MSSA	250	[37]
		MRSA	250	
Kurkumin (tidak dilaporkan)	Kaldu dilusi	<i>Shigella dysenteriae</i>	265	[38]
		Multi Drug Resistant <i>Shigella dysenteriae</i>	>512	
		<i>Campylobacter jejuni</i>	256	
		MDR <i>Campylobacter jejuni</i>	>512	

Sebaliknya, penelitian Mun *et al.* [37] memperlihatkan kurkumin memiliki KHM yang sama baik pada MSSA maupun MRSA. Hasil serupa ditunjukkan pada pengujian kurkumin terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli* yang sensitif maupun resisten terhadap antibiotik juga menghasilkan KHM yang sama [42].

Penelitian secara *in vivo* menunjukkan pemberian 2 g/kg bubuk *C. longa* sangat bermanfaat dalam meningkatkan jumlah bakteri mesofilik dan asam laktat, serta menurunkan jumlah *E. coli*. Regulasi mikroflora usus ayam broiler dengan penambahan bubuk *C. longa* pada pakan menyebabkan penyerapan nutrisi yang lebih baik akibat penurunan jumlah bakteri patogen. Oleh karena itu, pemberian 2 g/kg bubuk *C. longa* direkomendasikan untuk meningkatkan bobot badan dan tingkat konversi pakan karena efek positif mikroflora usus [43]. Kurkumin yang tersedia secara

komersial umumnya mengandung 77% kurkumin, 18% *demethoxycurcumin*, dan 5% *bisdemethoxycurcumin*. Pemberian kurkumin dan nanokurkumin pada ayam mampu menurunkan jumlah *E. coli* pada sekum, dengan aktivitas nanokurkumin yang lebih baik dibandingkan kurkumin. *E. coli* merupakan bakteri yang merugikan karena dapat menyebabkan penurunan efisiensi pakan dan pertumbuhan ayam [44].

### Peningkatan Solubilitas Kurkumin Terkait Aktivitas Antibakteri

Kurkumin memiliki kelarutan yang lebih baik di dalam lemak sehingga pelarut organik lebih efektif untuk mengekstraksinya dibandingkan air. Potensi kurkumin sebagai alternatif antibakteri memiliki kekurangan dalam penggunaannya secara langsung karena memiliki bioavailabilitas yang rendah melalui oral,

solubilitas yang rendah dalam air, dan degradasi yang cepat. Aplikasi kurkumin untuk pengobatan bisa semakin baik seiring peningkatan kelarutannya dalam air [14, 25, 45, 46]. Penelitian Gopal *et al.* [45] menunjukkan makro-kunyit (MT), mikro-kurkumin (MiC), dan nanokurkumin (NC) memiliki kemampuan bakterisidal yang baik dengan mengurangi pertumbuhan bakteri patogen yang diukur menggunakan spektrofotometer. Aktivitas antibakteri yang paling baik diperlihatkan oleh nanokurkumin, yang diikuti oleh mikro-kurkumin, dan terakhir adalah makro-kunyit, yang juga dipengaruhi oleh sensitivitas bakteri, dimana *E. coli* > *Salmonella* > *S. aureus* terhadap kurkumin. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ukuran partikel kurkumin mempengaruhi peningkatan kemampuan bakterisidalnya. Mekanisme bakterisidal kurkumin yang berkaitan dengan ukurannya dianalisa menggunakan *confocal laser scanning microscope* (CLSM) *imaging* pada sel bakteri yang diinkubasi selama 3 jam masing-masing dengan MT, MiC, NC. Hasil mikrogafi CLSM menunjukkan, bakteri yang diinkubasi dengan NC memperlihatkan sel penuh dan berwarna fluoresen (tanpa penambahan pewarna fluoresen). Hasil tersebut berarti bahwa NC memiliki kemampuan penetrasi sel yang baik dan menyebabkan bakteri mati melalui peningkatan permeabilitas liposom *bilayer* terhadap kurkumin.

Nanopartikel kurkumin bisa menghambat pertumbuhan MRSA dan *P. aeruginosa* secara *in vitro* dan mempercepat persembuhan luka pada model mencit yang diinfeksi bakteri tersebut dengan aplikasi secara topikal. Nanopartikel kurkumin secara signifikan mengurangi pertumbuhan MRSA dan *P. aeruginosa* masing-masing sebesar 97% dan 59,2%. Aktivitas antibakteri yang ditunjukkan nanopartikel kurkumin lebih baik dibandingkan kurkumin bebas kemungkinan karena ukurannya yang lebih kecil sehingga menyebabkan rasio luas permukaan terhadap volume lebih besar. Hal tersebut akan meningkatkan pergerakan nanopartikel kurkumin melalui penghalang biologis yang berdampak pada kelarutan yang lebih baik di dalam tubuh. Semakin larut nanopartikel kurkumin, maka semakin banyak konsentrasinya sehingga menunjukkan kemampuan antibakteri yang lebih baik [46]. Hal ini menjelaskan mengapa kurkumin dengan pelarut DMSO memiliki aktivitas antibakteri yang tidak lebih baik dibandingkan nanopartikel kurkumin dengan pelarut air [15].

Penelitian mengenai mikronisasi kurkumin dalam bentuk mikrokrystal sangat jarang dilakukan

dibandingkan nanokurkumin. Meskipun demikian, mikrokrystal kurkumin memiliki beberapa kelebihan, yaitu lebih murah untuk diproduksi dan tidak membutuhkan surfaktan atau penstabil. Mikrokrystal kurkumin secara *in vitro* memiliki potensi antibakteri yang lebih baik daripada kurkumin bebas yang diperlihatkan dari KHM yang lebih rendah terhadap *E. coli*, *S. aureus*, dan *P. aeruginosa*. Seperti halnya nanopartikel, mikrokrystal kurkumin juga memiliki kelarutan yang baik dalam air karena permukaan yang luas [47].

Tabel 2. Formulasi Kurkumin Untuk Meningkatkan Kelarutannya Dalam Tubuh

Formulasi Kurkumin	Referensi
Nanopartikel kurkumin	[8, 15, 45]
Mikrokrystal kurkumin	[47]
Kurkumin-perak nanopartikel	[36, 48]
Solid lipid partikel kurkumin	[23]
Enkapsulasi nanopartikel kurkumin	[46]
<i>Photosensitizer</i> kurkumin	[49]
<i>Curcumin loaded solid lipid nanoparticles</i>	[50]
<i>Curcumin-loaded biopolymer bacterial nanocellulose</i>	[51]

Kurkumin yang dicampur *polyvinylpyrrolidone* (KUR/PVP) dengan rasio 1:9 mengakibatkan kelarutan kurkumin secara signifikan meningkat ( $p < 0,05$ ). Pengujian secara *in vivo* di ayam menunjukkan aktivitas antibakteri kurkumin terhadap *S. Enteritidis* meningkat seiring dengan peningkatan kelarutan dan stabilitas kurkumin yang dicampur PVP. Dosis 0,1% KUR/PVP bisa mengurangi permeabilitas usus terhadap FITC-d (*fluorescein isothiocyanate-dextran*) dan jumlah IgA (*immunoglobulin A*) di usus, serta peningkatan aktivitas SOD (*superoxide dismutase*). IgA merupakan antibodi yang bekerja sebagai pertahanan pertama terhadap bakteri patogen dengan mencegahnya untuk masuk ke mukosa usus. Penurunan jumlah IgA dengan pemberian KUR/PVP berhubungan dengan sifat anti-inflamasi kurkumin sehingga level FITC-d rendah kemungkinan karena proses inflamasi pada usus yang tidak parah. SOD berguna untuk melindungi sel dari *reactive oxygen species* (ROS) yang diproduksi saat terjadi proses inflamasi [52].

### Mekanisme Aktivitas Antibakteri Kurkumin

Potensi besar kurkumin sebagai alternatif antibakteri diperlihatkan melalui penelitian yang

telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Kurkumin mampu menghambat hingga membunuh bakteri melalui beberapa mekanisme intraseluler. Meskipun mekanismenya belum diketahui secara pasti, kurkumin bekerja efektif menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara menghentikan pembelahan sel melalui inhibisi *filamenting temperature-sensitive mutant Z* (FtsZ) [53]. FtsZ merupakan molekul kunci dalam pembelahan sel bakteri yang hampir ditemukan di semua prokariot, tumbuhan berkloroplas, dan pada mitokondria organisme primitif sehingga menjadi alasan kuat sebagai target baru antibiotik [54]. Gangguan pada pembentukan FtsZ menyebabkan filamentasi di sel bakteri, yang berakhir pada kematian sel. Kurkumin menghambat proliferasi *B. subtilis* 168 dan *E. coli* K12 dengan menargetkan pembentukan FtsZ dan meningkatkan aktivitas GTPase (*guanosine triphosphatase*) dari FtsZ [53]. Hasil penambatan molekul (*molecular docking*) menunjukkan kurkumin menghambat FtsZ *B. subtilis* dan *E. coli* sangat baik dengan menargetkan situs pengikatan (*binding site*) aktif protein dari kedua bakteri tersebut. Struktur simetris kurkumin mempengaruhi perlekatan ke protein FtsZ, dimana struktur oksigen dari fungsi fenolik dan metoksi dalam cincin fenil terminal dan keto-enol dari kurkumin memiliki peran penting dalam menghambat FtsZ [55].

Pemaparan kurkumin I (komponen utama komersial kurkumin) sangat efektif melawan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dengan cara merusak membran sel yang kemudian berubah menjadi debris. Walaupun komponen dinding sel penyusun pada kedua jenis bakteri berbeda, kurkumin I dapat mempengaruhi permeabilitas membran bakteri Gram positif dan Gram negatif [56]. Formulasi nanopartikel kurkumin sebagai antibakteri dipengaruhi muatan listrik. Muatan positif dengan ukuran senyawa yang lebih kecil bisa meningkatkan interaksi dan penetrasi antibakteri dengan sel sehingga mencegah pertumbuhan bakteri [8]. Salah satu protein permukaan yang berperan pada tingkat virulensi bakteri Gram positif adalah *sortase A* (SrtA) [57]. Protein SrtA berperan penting dalam menentukan patogenisitas bakteri Gram positif berdasarkan kemampuannya untuk melekat pada jaringan inang melalui perlekatan kovalen dari adhesi dan protein lain yang berhubungan dengan virulensi terhadap dinding sel peptidoglikan. Kurkumin merupakan inhibitor efektif aktivitas SrtA di *Staphylococcus aureus*. Hal tersebut diketahui melalui pemodelan molekular dan perhitungan ikatan dekomposisi energi bebas dari kurkumin

terhadap SrtA. Kurkumin mengikat kantong katalitik dan residu ALA-104, PRO-163, LEU-169, GLN-172, ILE-182, ILE-199, yaitu kontributor energi pengikat utama pada inhibitor SrtA, dan juga dipengaruhi oleh grup metoksil yang merupakan elemen kunci farmakofor untuk kurkumin [58]. Mekanisme protektif kurkumin melawan infeksi bakteri patogen dengan menghambat adhesi dan perlekatan toksin RTX (*repeats-in-toxin*) terhadap sel inang. Selain itu, kurkumin menghambat pembulatan sel dan agregasi aktin pada sel inang, serta penurunan induksi translokasi NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*) di sel HeLa (sel abadi yang berasal dari sel kanker serviks) [59]. Pemaparan nanopartikel kurkumin setelah 6 jam menyebabkan edema dan distorsi, kemudian lisis dan ekstrusi isi sel setelah 24 jam pada MRSA [46].

Kurkumin berpotensi menjadi tambahan senyawa untuk meningkatkan kerja antibiotik terhadap bakteri resisten yang ditunjukkan dengan menurunkan KHM. Kurkumin bisa bekerja sebagai *efflux pump inhibitor* (EPI) dengan menghambat *efflux channel* yang berdampak pada peningkatan konsentrasi antibiotik di sel bakteri dengan dosis optimal. Kurkumin juga diketahui dapat menghambat *efflux pump* yang tidak dihambat oleh PA $\beta$ N (EPI yang umumnya digunakan) [60]. Penelitian Infante *et al.* [34] memperlihatkan mekanisme molekular kurkumin dalam menghambat pertumbuhan bakteri *E. coli* dan *Salmonella* dengan menghambat ATP bakteri. Mekanisme ini diketahui melalui pengujian menggunakan BacTiter-Glo™ *Microbial Cell Viability Assay* (Promega), yang dapat mengukur jumlah ATP dalam sel bakteri. Selain itu, kurkumin juga meningkatkan jumlah bakteri yang difagositosis oleh makrofag, dimana semakin tinggi dosis kurkumin, maka semakin banyak bakteri yang difagositosis. Bahkan, pemberian kurkumin menyebabkan makrofag mampu membunuh bakteri *Salmonella*.

### **Keamanan Dosis dan Toksisitas Penggunaan Kurkumin**

Kurkumin tidak menyebabkan efek toksik walaupun diberikan pada dosis tinggi [22]. Penelitian Aly dan Gumgumjee [24] membuktikan *C. longa* tidak memperlihatkan toksisitas hingga konsentrasi 400  $\mu$ g/ml terhadap organisme uji *Artemia salina*. Nilai toksisitas konsentrasi bertingkat *C. longa* berkisar 8-27%. Pemberian 5 mg/ml nanokurkumin secara *in vitro* terhadap

keratinosit PAM212 memperlihatkan 81,7% viabilitas sel dibandingkan dengan kontrol yang tidak diberikan. Kurkumin dalam bentuk nanopartikel yang diujikan pada embrio ikan zebra terbukti tidak memunculkan efek toksik setelah pemaparan selama 5 hari pada periode perkembangan sensitif. Hal tersebut kemungkinan terkait bentuk enkapsulasi nanopartikel kurkumin yang mempengaruhi pelepasan kurkumin secara lambat dan berkelanjutan sehingga membatasi toksisitasnya karena dosis maksimum tidak berkontak langsung pada satu waktu yang sama [46]. Pemberian LD<sub>50</sub> (*lethal dose*) *solid lipid curcumin* (SLC) melalui oral pada tikus dan mencit tidak menunjukkan efek toksik akut di kedua spesies, dengan dosis tertinggi yang diujikan adalah 2000 mg/kg. Tikus dan mencit juga tidak memperlihatkan adanya kelainan patologi saat di nekropsi. Selain itu, pemberian oral SLC hingga 720 mg/kg (dosis tertinggi yang diuji) bobot badan per hari selama 90 hari tidak menyebabkan toksisitas subkronik di tikus jantan dan betina, yang juga merupakan *no observed effect level* (NOAEL). Dosis setara untuk manusia dengan bobot badan 60 kg yaitu sekitar 40 g/hari. Penelitian ini menunjukkan keamanan kurkumin tidak dipengaruhi oleh peningkatan bioavailabilitasnya [23].

Berbeda dengan pendapat sebelumnya, *C. longa* diketahui mengandung 200 senyawa kimia, dimana 184 senyawa bersifat toksigenik, 136 senyawa adalah mutagenik, 153 senyawa karsinogenik dan 64 senyawa bersifat hepatotoksik. *Turmeric oleoresin* (79% komponen kurkumin) menimbulkan efek toksik dan bersifat karsinogen pada studi pakan tikus dan mencit. Kurkumin dan senyawa turunannya bisa menyebabkan kerusakan hati yang tergantung dosis serupa ketika ekstrak *C. longa* diberikan pada dosis tinggi dan waktu yang lama [61]. Pemberian kurkumin secara signifikan ( $p < 0,05$ ) berdampak pada penurunan bobot badan tikus, tetapi tidak menyebabkan perubahan pada organnya. Namun, pemeriksaan mikroskopik dari hati tikus yang dipaparkan kurkumin dosis tinggi memperlihatkan terjadinya degenerasi hidropik dari hepatosit dan sel binukleat. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian kurkumin dosis tinggi selama 90 hari dapat menyebabkan kerusakan hati. Hasil pemeriksaan biokimia menunjukkan peningkatan level AST (*aspartate amino transferase*) dan  $\gamma$ -GGT ( *$\gamma$ -glutamyl-transferase*) ( $p < 0,05$ ), yang mengindikasikan adanya kerusakan hati akut atau kronis. Kerusakan hati juga ditandai dengan peningkatan level ROS pada jaringan hati,

disertai penurunan level SOD, dan GST (*glutathione-S-transferase*). Stres oksidatif akan mengaktivasi sinyal peradangan sehingga pemberian kurkumin akan meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi interleukin 6 (IL6) dan menurunkan level COX-2 (siklooksigenase-2), yang berakibat pada *up-regulation* dari HO-1 (heme oksigenase-1) dan Nrf-2 (*nuclear factor-2*). Peningkatan kerja HO-1 dan Nrf-2 tidak menyebabkan terjadinya kerusakan DNA dan gangguan pada peroksidasi lipid. HO-1 berperan sebagai anti-inflamasi dan antioksidatif, sedangkan Nrf-2 yang diketahui juga sebagai “*master regulator*” mengatur respon antioksidan dan ratusan gen termasuk detoksifikasi serta imunitas. Oleh karena itu, HO-1 dan Nrf-2 dapat melindungi hati dari kerusakan. Dengan demikian, perubahan yang terjadi akibat pemberian kurkumin pada tikus bisa kembali normal dengan pemulihan selama 30 hari. Hal tersebut menjelaskan mengapa lebih baik untuk menggunakan kurkumin secara intermiten dalam kehidupan sehari-hari [62].

## ■ Kesimpulan

Kurkumin memiliki aktivitas antibakteri yang lebih kuat dibandingkan *C. longa* utuh terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif, *strain* sensitif dan resisten. Sifat bioavailabilitas kurkumin yang rendah dalam tubuh telah mendorong penelitian yang menghasilkan berbagai formulasi bentuk kurkumin dengan tingkat kelarutan yang lebih baik sehingga meningkatkan efektivitas antibakteri kurkumin. Kurkumin bekerja sebagai antibakteri melalui beberapa mekanisme, diantaranya mentarget FtsZ, merusak dinding sel, menghambat SrtA, memberikan fungsi protektif pada sel inang terhadap bakteri patogen, menghambat ATP bakteri, dan meningkatkan fagositosis oleh makrofag. Walaupun demikian, penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mendapatkan formulasi bentuk efektif dari kurkumin dan evaluasi hubungan dosis serta toksisitasnya di hewan dan manusia yang terstandarisasi terkait dengan aplikasinya sebagai alternatif antibiotik atau zat antibakteri pada makanan, terutama makanan yang berasal dari hewan ternak.

## ■ Daftar Pustaka

- [1] Z. Tabashsum, I. Khalil, M. D. Nazimuddin, A. K. M. Mollah, Y. Inatsu, and M. L. Bari, 2013. Prevalence of Foodborne Pathogens and Spoilage Microorganisms and Their Drug Resistant Status in Different Street Foods of Dhaka city, *Agric. Food Anal. Bacteriol.*, vol. 3, no. 4, pp. 281–292.
- [2] S. L. W. On and W. P. Rahayu, 2017. Estimates for the burden and costs of foodborne diarrhoeal illness in Indonesia Asia-Pacific Journal of Food Safety and Security Estimates for the burden and costs of foodborne diarrhoeal illness in Indonesia, *Asia-Pacific J. Food Saf. Secur.*, vol. 3, no. 1.
- [3] S. Johler *et al.*, 2015. Outbreak of staphylococcal food poisoning among children and staff at a Swiss boarding school due to soft cheese made from raw milk, *J. Dairy Sci.*, vol. 98, no. 5, pp. 2944–2948.
- [4] L. V. De Knecht, S. M. Pires, and T. Hald, 2015. Attributing foodborne salmonellosis in humans to animal reservoirs in the European Union using a multi-country stochastic model, *Epidemiol. Infect.*, vol. 143, no. 6, pp. 1175–1186.
- [5] A. H. Havelaar *et al.*, 2015. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010, *PLoS Med.*, vol. 12, no. 12, pp. 1–23.
- [6] M. Usui *et al.*, 2014. Antimicrobial susceptibility of indicator bacteria isolated from chickens in Southeast Asian countries (Vietnam, Indonesia and Thailand), *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 76, no. 5, pp. 685–692.
- [7] F. Chereau, L. Opatowski, M. Tourdjman, and S. Vong, 2017. Risk assessment for antibiotic resistance in South East Asia, *BMJ*, vol. 358, pp. 2–8.
- [8] D. S. No *et al.*, 2017. Antimicrobial efficacy of curcumin nanoparticles against *Listeria monocytogenes* is mediated by surface charge, *J. Food Saf.*, vol. 37, no. 4, pp. 1–5.
- [9] W. Prakatthagomol, J. Sirithunyalug, and S. Okonogi, 2012. Comparison of antibacterial activity against food-borne bacteria of *Alpinia galanga*, *Curcuma longa*, and *Zingiber cassumunar*, *Chiang Mai Univ. J. Nat. Sci.*, vol. 11, no. 2, pp. 177–186.
- [10] A. Ikpeama, G. I. Onwuka, and C. Nwankwo, 2014. Nutritional composition of tumeric (*Curcuma longa*) and its antimicrobial properties, *Int. J. Sci. Eng. Res.*, vol. 5, no. 10, pp. 1085–1089.
- [11] S. Naz, S. Jabeen, S. Ilyas, F. Manzoor, F. Aslam, and A. Ali, 2010. Antibacterial activity of *Curcuma longa* varieties against different strains of bacteria, *Pakistan J. Bot.*, vol. 42, no. 1, pp. 455–462.
- [12] J. Chen, N. Xia, J. Zhao, J. Chen, and R. J. Henny, 2013. Chromosome numbers and ploidy levels of Chinese *Curcuma* species, *HortScience*, vol. 48, no. 5, pp. 525–530.
- [13] H. Hayakawa, Y. Minaniya, K. Ito, Y. Yamamoto, and T. Fukuda, 2011. Difference of Curcumin Content in *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*) Caused by Hybridization with Other *Curcuma* Species, *Am. J. Plant Sci.*, vol. 02, no. 02, pp. 111–119.
- [14] D. S. Sogi, S. Sharma, D. P. S. Oberoi, and I. A. Wani, 2010. Effect of extraction parameters on curcumin yield from turmeric, *J. Food Sci. Technol.*, vol. 47, no. 3, pp. 300–304.
- [15] Bhawana, R. K. Basniwal, H. S. Buttar, V. K. Jain, and N. Jain, 2011. Curcumin nanoparticles: Preparation, characterization, and antimicrobial study, *J. Agric. Food Chem.*, vol. 59, no. 5, pp. 2056–2061.
- [16] V. Kant, A. Gopal, N. N. Pathak, P. Kumar, S. K. Tandan, and D. Kumar, 2014. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats, *Int. Immunopharmacol.*, vol. 20, no. 2, pp. 322–330.
- [17] R. Sabra, N. Billa, and C. J. Roberts, 2018. An augmented delivery of the anticancer agent, curcumin, to the colon, *React. Funct. Polym.*, vol. 123, no. 2017, pp. 54–60.
- [18] S. Chuengsamarn, S. Rattanamongkolgul, R. Luechapudiporn, C. Phisalaphong, and S. Jirawatnotai, 2012. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, vol. 35, no. 11, pp. 2121–2127.
- [19] D. C. Kim, S. K. Ku, and J. S. Bae, 2012. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative, *BMB Rep.*, vol. 45, no. 4, pp. 221–226.
- [20] L. L. Hurley, L. Akinfiresoye, E. Nwulia, A. Kamiya, A. A. Kulkarni, and Y. Tizabi, 2013. Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF, *Behav. Brain Res.*, vol. 239, no. 1, pp. 27–30.
- [21] C. F. Lima, C. Pereira-Wilson, and S. I. S. Rattan, 2011. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: Relevance for anti-aging intervention, *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 55, no. 3, pp. 430–442.
- [22] H. Gunes, D. Gulen, R. Mutlu, A. Gumus, T. Tas, and A. E. Topkaya, 2016. Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study, *Toxicol. Ind. Health*, vol. 32, no. 2, pp. 246–250.
- [23] P. Dadhaniya *et al.*, 2011. Safety assessment of a solid lipid curcumin particle preparation: Acute and subchronic toxicity studies, *Food Chem. Toxicol.*, vol. 49, no. 8, pp. 1834–1842.
- [24] M. M. A. Aly and N. M. Gumgumjee, 2011. Antimicrobial efficacy of *Rheum palmatum*, *Curcuma longa* and *Alpinia officinarum* extracts against some pathogenic microorganisms, *African J. Biotechnol.*, vol. 10, no. 56, pp. 12058–12063.
- [25] S. S. Altunatmaz, F. Y. Aksu, G. Issa, B. B. Kahraman, D. D. Altiner, and S. K. B. Buyukunal, 2016. Antimicrobial effects of curcumin against *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. Typhimurium*



- and *E. coli* O157: H7 pathogens in minced meat, *Vet. Med. (Praha)*, vol. 61, no. 5, pp. 256–262.
- [26] S. Rawat, 2015. Turmeric Extracts on the Antimicrobial Activity of, vol. 6, no. 2, pp. 60–65.
- [27] R. K. Pundir and P. Jain, 2010. Comparative Studies on the Antimicrobial Activity of Black Pepper (*Piper Nigrum*) and Turmeric (*Curcuma Longa*) Extracts, *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.*, vol. 1, no. 2, p. 173–203.
- [28] E. W. Chan, V. P. N. Ng, V. V. T. Tan, and Y. Y. Low, 2011. Antioxidant and antibacterial properties of *Alpinia galanga*, *Curcuma longa*, and *Etingera elatior* (Zingiberaceae), *Pharmacogn. J.*, vol. 3, no. 22, pp. 54–61.
- [29] J. M. Chen, G. Y. Zhu, W. T. Xia, and Z. Q. Zhao, 2012. Proteomic analysis of rat retina after methanol intoxication, *Toxicology*, vol. 293, no. 1–3, pp. 89–96.
- [30] N. Gupta, A. A. Sonambekar, S. Daksh, and L. Tomar, 2013. A rare presentation of methanol toxicity, *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 16, no. 2, pp. 249–251.
- [31] G. Onivogui, R. Letsididi, M. Diaby, L. Wang, and Y. Song, 2016. Influence of extraction solvents on antioxidant and antimicrobial activities of the pulp and seed of *Anisophyllea laurina* R. Br. ex Sabine fruits, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 6, no. 1, pp. 20–25.
- [32] K. Bacon, R. Boyer, C. Denbow, S. O’Keefe, A. Neilson, and R. Williams, 2017. Evaluation of different solvents to extract antibacterial compounds from jalapeño peppers, *Food Sci. Nutr.*, vol. 5, no. 3, pp. 497–503.
- [33] O. Lawhavinit, N. Kongkathip, and B. Kongkathip, 2010. Antimicrobial activity of curcuminoids from *Curcuma Longa* L. on pathogenic bacteria of shrimp and chicken, *Kasetsart J. - Nat. Sci.*, vol. 44, no. 3, pp. 364–371.
- [34] K. Infante, R. Chowdhury, R. Nimmanapalli, and G. Reddy, 2014. Antimicrobial Activity of Curcumin Against Food-Borne Pathogens, *Vedic Res. Int. Biol. Med. Chem.*, vol. 2, no. 1, p. 12.
- [35] Z. Wang, Y. Jia, and M. Zhang, 2020. Effect of curcumin on the quality properties of millet fresh noodle and its inhibitory mechanism against the isolated spoilage bacteria, *Food Sci. Nutr.*, vol. 8, no. 3, pp. 1451–1460.
- [36] S. Jaiswal and P. Mishra, 2018. Antimicrobial and antibiofilm activity of curcumin-silver nanoparticles with improved stability and selective toxicity to bacteria over mammalian cells, *Med. Microbiol. Immunol.*, vol. 207, no. 1, pp. 39–53.
- [37] S. H. Mun *et al.*, 2013. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Phytomedicine*, vol. 20, no. 8–9, pp. 714–718.
- [38] S. S. Kareem, Sawsan Mohammed Mahmood and N. K. Hindi, 2019. Effects of Curcumin and Silymarin on the *Shigella dysenteriae* and *Campylobacter jejuni* In vitro, *J. Gastrointest. Cancer*.
- [39] Yusra and M. B. Muhsin, 2013. Turmeric: Alternative Therapy Against MDR *Staphylococcus aureus*, Preservative, Shelf-life the Miced Meat, vol. 14, no. 2, pp. 95–102.
- [40] B. Chakraborty, A. Nath, H. Saikia, and M. Sengupta, 2014. Bactericidal activity of selected medicinal plants against multidrug resistant bacterial strains from clinical isolates, *Asian Pac. J. Trop. Med.*, vol. 7, no. S1, pp. S435–S441.
- [41] N. Mahmood *et al.*, 2019. Antibacterial activities, phytochemical screening and metal analysis of medicinal plants: Traditional recipes used against diarrhea, *Antibiotics*, vol. 8, no. 4, pp. 1–16.
- [42] J. W. Betts, A. S. Sharili, R. M. La Ragione, and D. W. Wareham, 2016. In Vitro Antibacterial Activity of Curcumin-Polymyxin B Combinations against Multidrug-Resistant Bacteria Associated with Traumatic Wound Infections, *J. Nat. Prod.*, vol. 79, no. 6, pp. 1702–1706.
- [43] H. Ürüşan and C. Bölükbaşı, 2017. Effects of dietary supplementation levels of turmeric powder (*Curcuma longa*) on performance, carcass characteristics and gut microflora in broiler chickens, *J. Anim. Plant Sci.*, vol. 27, no. 3, pp. 732–736.
- [44] M. Rahmani, A. Golian, H. Kermanshahi, and M. Reza Bassami, 2017. Effects of curcumin or nanocurcumin on blood biochemical parameters, intestinal morphology and microbial population of broiler chickens reared under normal and cold stress conditions, *J. Appl. Anim. Res.*, vol. 2119, no. May, pp. 1–10.
- [45] J. Gopal, M. Muthu, and S. Chun, 2015. Bactericidal Property of Macro-, Micro- and Nanocurcumin: An Assessment, *Arab. J. Sci. Eng.*, vol. 41, no. 6, pp. 2087–2093.
- [46] A. E. Krausz *et al.*, 2015. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 11, no. 1, pp. 195–206.
- [47] A. C. Da Silva *et al.*, 2017. Production and characterization of curcumin microcrystals and evaluation of the antimicrobial and sensory aspects in minimally processed carrots, *Food Funct.*, vol. 8, no. 5, pp. 1851–1858.
- [48] K. Varaprasad, K. Vimala, S. Ravindra, N. Narayana Reddy, G. Venkata Subba Reddy, and K. Mohana Raju, 2011. Fabrication of silver nanocomposite films impregnated with curcumin for superior antibacterial applications, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 22, no. 8, pp. 1863–1872.
- [49] J. Gao and K. R. Matthews, 2020. Effects of the photosensitizer curcumin in inactivating foodborne pathogens on chicken skin, *Food Control*, vol. 109, no. October 2019, p. 106959.

- [50] P. Jourghanian, S. Ghaffari, M. Ardjmand, S. Haghighat, and M. Mohammadnejad, 2016. Sustained release curcumin loaded solid lipid nanoparticles, *Adv. Pharm. Bull.*, vol. 6, no. 1, pp. 17–21.
- [51] Vachanont Tangsatianpan, S. Torgbo, and P. Sukyai, 2020. Release Kinetic Model and Antimicrobial Activity of Freeze-Dried Curcumin-loaded Bacterial Nanocellulose Composite, *Polym. Sci. - Ser. A*.
- [52] D. Hernandez-Patlan *et al.*, 2018. Evaluation of a solid dispersion of curcumin with polyvinylpyrrolidone and boric acid against salmonella enteritidis infection and intestinal permeability in broiler chickens: A pilot study, *Front. Microbiol.*, vol. 9, no. JUN, pp. 1–10.
- [53] P. W. Groundwater *et al.*, 2017. A Carbocyclic Curcumin Inhibits Proliferation of Gram-Positive Bacteria by Targeting FtsZ, *Biochemistry*, vol. 56, no. 3, pp. 514–524.
- [54] T. Matsui *et al.*, 2012. Structural reorganization of the bacterial cell-division protein FtsZ from *Staphylococcus aureus*, *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, vol. 68, no. 9, pp. 1175–1188.
- [55] S. Kaur, N. H. Modi, D. Panda, and N. Roy, 2010. Probing the binding site of curcumin in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* FtsZ - A structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 9, pp. 4209–4214.
- [56] P. Tyagi, M. Singh, H. Kumari, A. Kumari, and K. Mukhopadhyay, 2015. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane, *PLoS One*, vol. 10, no. 3, pp. 1–15.
- [57] P. Hu, P. Huang, and M. W. Chen, 2013. Curcumin reduces *Streptococcus mutans* biofilm formation by inhibiting sortase A activity, *Arch. Oral Biol.*, vol. 58, no. 10, pp. 1343–1348.
- [58] X. Niu *et al.*, 2019. Molecular Modelling reveals the inhibition mechanism and structure–activity relationship of curcumin and its analogues to *Staphylococcus aureus* Sortase A, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 37, no. 5, pp. 1220–1230.
- [59] H. S. Na, M. H. Cha, D. R. Oh, C. W. Cho, J. H. Rhee, and Y. R. Kim, 2011. Protective mechanism of curcumin against *Vibrio vulnificus* infection, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, vol. 63, no. 3, pp. 355–362.
- [60] N. Negi, P. Prakash, M. L. Gupta, and T. M. Mohapatra, 2014. Possible role of curcumin as an efflux pump inhibitor in multi drug resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 8, no. 10, pp. DC04–DC07.
- [61] S. Balaji and B. Chempakam, 2010. Toxicity prediction of compounds from turmeric (*Curcuma longa* L), *Food Chem. Toxicol.*, vol. 48, no. 10, pp. 2951–2959.
- [62] P. Qiu *et al.*, 2016. *Overdose Intake of Curcumin Initiates the Unbalanced State of Bodies*, vol. 64, no. 13.