

Upaya Sintesis Konjugat Kurkumin-Arginin dan Kurkumin-Alanin serta Sintesis Kurkumin-Leusin sebagai Kandidat Antibakteri *Escherichia coli*

Dinah Shafira Abasi *, Nety Kurniaty, Rani Maharani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

dinahshafira70@gmail.com, nety.kurniaty@gmail.com, r.maharani@unpad.ac.id

Abstract. Curcumin is a natural compound from *Curcuma longa* with known antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory properties. However, its therapeutic use is limited due to poor water solubility and low bioavailability. One strategy to improve its biological performance is by conjugation with amino acids. This study aimed to synthesize curcumin conjugates with arginine, alanine, and leucine using Steglich esterification with DMAP and DCC. Conjugation with arginine and alanine was unsuccessful, likely due to solubility issues, steric hindrance or instability of functional groups. In contrast, the curcumin-leucine conjugate was successfully synthesized in dioxane, yielding a crude product with a 2,4% yield. High-resolution mass spectrometry (HRMS) confirmed the product with a $[M-H]^+$ peak at m/z 580,2551, consistent with the theoretical mass of curcumin-leucine-Boc. Antibacterial activity against *Escherichia coli* was tested using the microdilution method, but no inhibitory effect was observed at test concentrations ≤ 1500 ppm.

Keywords: *Curcumin, Leucine, Conjugation.*

Abstrak. Kurkumin merupakan senyawa aktif alami dari *Curcuma longa* yang dikenal memiliki aktivitas biologis seperti antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi. Namun, penggunaannya secara terapeutik masih terbatas karena kelarutannya yang rendah dalam air dan bioavailabilitas yang buruk. Salah satu pendekatan untuk meningkatkan efektivitas biologisnya adalah melalui konjugasi dengan asam amino. Dalam penelitian ini, dilakukan upaya sintesis konjugat antara kurkumin dengan tiga jenis asam amino, yaitu arginin, alanin, dan leusin, menggunakan metode esterifikasi Steglich dengan katalis DMAP dan aktivator DCC. Konjugasi kurkumin-arginin dan kurkumin-alanin tidak berhasil dilakukan, diduga akibat faktor ketidaklarutan reaktan, hambatan sterik atau ketidakstabilan gugus fungsional dalam kondisi reaksi. Sementara itu, sintesis konjugat kurkumin-leusin berhasil dilakukan dalam pelarut dioksana, dan menghasilkan senyawa dalam bentuk krud dengan rendemen sebesar 2,4%. Hasil karakterisasi menggunakan spektrometer massa resolusi tinggi (HRMS) menunjukkan puncak molekul $[M-H]^+$ pada m/z 580,2551, sesuai dengan massa teoritis konjugat kurkumin-leusin-Boc. Uji aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dilakukan dengan metode mikrodilusi, namun tidak menunjukkan adanya penghambatan pada konsentrasi uji ≤ 1500 ppm.

Kata Kunci: *Kurkumin, Leusin, Konjugasi.*

A. Pendahuluan

Produk alami, baik yang berasal dari flora maupun fauna, adalah sumber daya utama untuk berbagai kebutuhan manusia. Banyak obat yang telah disetujui berasal dari tanaman obat atau terinspirasi oleh struktur kimia dari agen aktif biologis yang berasal dari tanaman kurkumin [1,7-bis-(4-hidroksil-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion] yang dikenal sebagai diferuloyl metan, merupakan pewarna kuning alami yang berasal dari rimpang tanaman *Curcuma longa* (Zingiberaceae) yang telah terbukti memiliki sifat antibakteri (Singh et al., 2010). Kurkumin juga diketahui telah terbukti menghambat pembelahan sel dan pengembangan biofilm pada *Escherichia coli* (Yun & Lee, 2016). Meskipun kurkumin memiliki banyak manfaat biologis, masih terdapat beberapa kelemahan diantaranya ialah penyerapan yang buruk dan metabolisme yang cepat. Hal ini mengurangi kemampuannya untuk digunakan secara terapeutik (Anand et al., 2007).

Untuk mengatasi kekurangan dari kurkumin, maka dilakukan sintesis konjugasi kurkumin dengan asam amino. Asam amino berperan penting dalam banyak fungsi biologis dan fisiologis, termasuk respirasi, metabolisme, pencernaan, pertahanan imun, reproduksi, dan kepekaan terhadap rasa sakit (Gattu et al., 2023). Telah dilakukan penelitian sebelumnya bahwa konjugat asam amino yang disubstitusi alkil kurkumin menunjukkan peningkatan aktivitas antioksidan dan antimutagenik terhadap *Salmonella typhimurium* daripada kurkumin itu sendiri (Panda et al., 2020). Hal ini mungkin disebabkan oleh peningkatan kelarutan, akumulasi sel yang lebih baik akibat penyerapan seluler yang lebih efisien, serta penurunan tingkat metabolisme (Dubey et al., 2008).

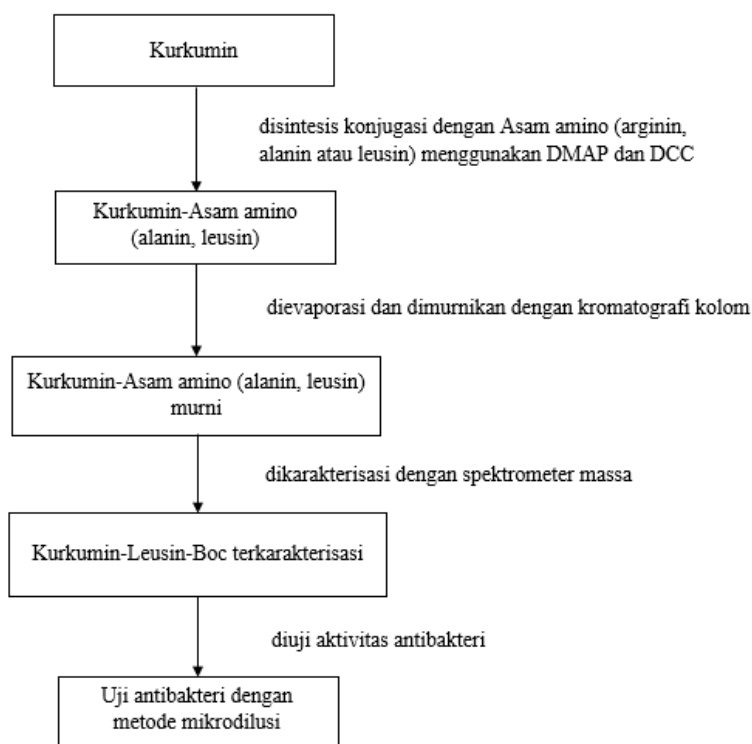
Bakteri patogen merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, yang menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan, meningkatnya resistensi antibiotik, dan kurangnya vaksin yang sesuai. Hal ini dikarenakan beberapa jenis patogen sulit diobati karena kemampuannya dapat membentuk biofilm. Salah satu penyakit infeksi saluran pencernaan yang disebabkan oleh *E. coli* adalah diare. Di negara-negara berkembang, infeksi diare sering menyebabkan kecacatan dan malnutrisi, yang mengakibatkan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi, terutama pada bayi dan anak-anak (Navaneethan & Giannella, 2008). Oleh karena itu, agen antibakteri baru diperlukan untuk dapat mengurangi infeksi patogen *Escherichia coli*.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah konjugat kurkumin dengan asam amino arginin, alanin dan leusin dapat disintesis menggunakan metode esterifikasi Steglich, serta apakah hasil sintesis konjugat kurkumin-leusin ini dapat memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini pula bertujuan untuk mensintesis konjugat kurkumin-asam amino arginin, alanin dan leusin menggunakan metode esterifikasi Steglich dan menguji aktivitas antibakteri dari konjugat kurkumin-asam amino hasil sintesis. Manfaat dari penelitian ini yaitu kontribusi terhadap pengetahuan baru dalam bidang sintesis konjugat kurkumin-asam amino sebagai agen antibakteri *Escherichia coli*, serta pengembangan metode sintesis konjugat kurkumin-asam amino dengan potensi aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan metode sintesis dengan harapan menghasilkan senyawa konjugat kurkumin dengan asam amino (arginin, alanin atau leusin). Sintesis senyawa ini dilaksanakan di Laboratorium Sentral Universitas Padjajaran. Pada tahap awal, kurkumin direaksikan dengan asam amino (arginin, alanin atau leusin) terproteksi gugus pelindung dengan reagen DCC dan DMAP. Kemudian, senyawa konjugat yang terbentuk akan dipisahkan menggunakan kromatografi kolom untuk menghasilkan senyawa konjugat yang murni.

Karakterisasi dengan spektrometer massa untuk memastikan bahwa senyawa konjugat yang terbentuk memiliki kemurnian yang tinggi dan tidak mengandung pengotor atau produk samping. Setelah itu, dilakukan uji aktivitas antibakteri dari konjugat kurkumin-leusin-Boc yang telah diperoleh dengan metode mikrodilusi untuk mengukur kemampuan senyawa konjugat dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*.



Gambar 1. Diagram Alir Penelitian.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

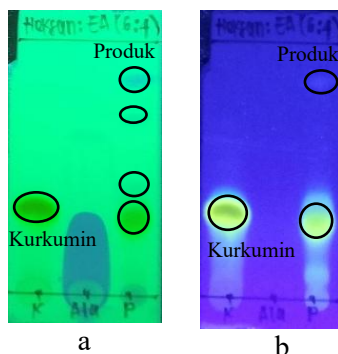
Dalam sintesis konjugasi dengan asam amino terdapat hal penting yang perlu diperhatikan, yaitu perlindungan gugus fungsi pada asam amino. Hal ini dikarenakan asam amino memiliki gugus reaktif amina ($-NH_2$) yang dapat menyebabkan reaksi silang atau terbentuknya produk campuran sehingga perlu dilindungi (Wuts & Greene, 2006).

Sintesis diawali dengan mengkonjugasi kurkumin dengan asam amino dengan metode esterifikasi Steglich dan uji antibakteri dengan metode mikrodilusi untuk menilai potensi biologis dari senyawa konjugat tersebut.

Sintesis Konjugat Kurkumin-Asam amino

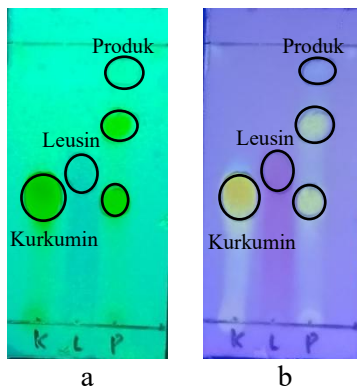
Pada awal mula perancangan penelitian ini, kurkumin dilakukan konjugasi dengan asam amino arginin yang dilindungi gugus pelindung Boc. Adapun dalam reaksi esterifikasi Steglich terdapat 4-dimetilaminopiridin (DMAP) sebagai katalis dan N,N' -disikloheksilkarbodiimida (DCC) sebagai aktivator sehingga asam karboksilat menjadi lebih reaktif (Hasanah & Wirman, 2018). Setelah 24 jam reaksi, cuplikan hasil sintesis pada RBF diambil untuk dilakukan uji KLT untuk mengamati adanya pembentukan produk ester ditandai dengan spot yang lebih tinggi dari pereaksinya (Hasanah & Wirman, 2018). Eluen yang digunakan adalah n -heksana dan etil asetat (6:4). Hasil KLT 24 jam dan 48 jam menunjukkan reaksi belum berhasil terbentuk yang ditandai dengan spot produk konjugat kurkumin-arginin-Boc yang masih sejajar dengan spot kurkumin. Selanjutnya, sintesis diulangi dengan asam amino yang sama namun dengan pelarut yang berbeda yaitu DMF. Hasil KLT 24 jam dan 96 jam menunjukkan spot produk masih sejajar dengan spot kurkumin. Reaksi sintesis konjugasi diulang kembali menggunakan asam amino yang sama namun dengan gugus pelindung yang berbeda yaitu 2,2,4,6,7-pentametil-dihidrobenzofuran-5-sulfonil (Pbf) untuk melindungi gugus guanidin dan 9-fluorenilmetiloksikarbonil (Fmoc) untuk melindungi gugus amina. Berdasarkan hasil KLT 24 jam, reaksi masih menunjukkan ketidakberhasilan yang ditunjukkan spot antara kurkumin dengan produk konjugat masih sejajar yang artinya senyawa belum terbentuk. Selanjutnya, sintesis konjugasi dilakukan kembali menggunakan asam amino yang berbeda yaitu alanin dengan gugus pelindung

Fmoc. Setelah 6 hari, diamati kembali dengan KLT dan didapatkan hasil Rf pada produk terdapat beberapa spot dengan nilai secara berurutan yaitu 0,35, 0,48, 0,74, dan 0,90 dibandingkan kurkumin yang hanya terdapat 1 spot dengan nilai 0,50. Adapun nilai Rf asam amino Fmoc-alanin yaitu 0,33. Hal ini menandakan bahwa reaksi antara kurkumin dengan Fmoc-alanin telah selesai atau dengan kata lain berhasil seperti yang terlihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Hasil KLT 6 hari kurkumin, Fmoc-alanin dan konjugat kurkumin-alanin-Fmoc dengan pelarut dioksana pada sinar UV 254 nm (a) dan sinar UV 366 nm (b)

Sintesis konjugasi dilakukan kembali menggunakan asam amino yang berbeda yaitu leusin dengan gugus pelindung Boc. Setelah reaksi sintesis konjugasi dibiarkan berlangsung selama 48 jam, terlihat pada plat KLT produk terdapat beberapa spot dengan nilai Rf secara berurutan yaitu 0,5, 0,7 dan 0,9 dibandingkan kurkumin yang hanya terdapat 1 spot dengan nilai Rf 0,5. Adapun nilai Rf asam amino Boc-leusin yaitu 0,6. Hal ini menandakan bahwa reaksi antara kurkumin dengan Boc-leusin telah selesai atau dengan kata lain berhasil seperti yang terlihat pada **Gambar 3**.



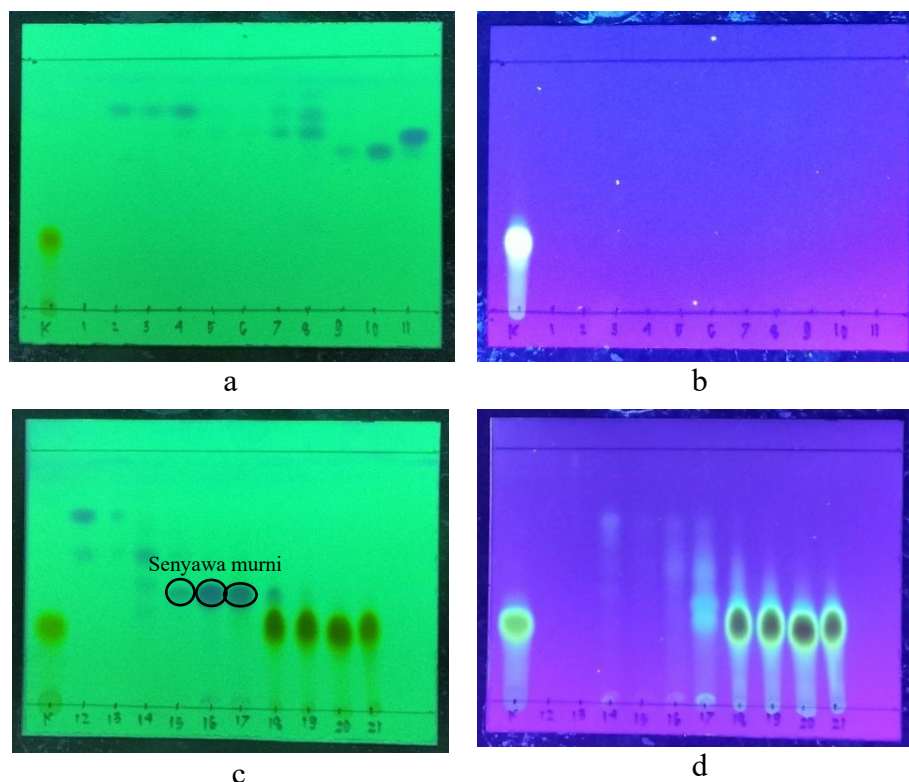
Gambar 3. Hasil KLT 48 jam kurkumin, Boc-leusin dan konjugat kurkumin-leusin-Boc dengan pelarut dioksana pada sinar UV 254 nm (a) dan sinar UV 366 nm (b)

Pemisahan Senyawa Murni dengan Kromatografi Kolom

1. Alanin

Pemisahan dengan kromatografi kolom digunakan untuk pemisahan senyawa pada suatu campuran berdasarkan sifat-sifat fisikokimia seperti polaritas dan interaksi fase padat. Prinsip pemisahan dengan kromatografi kolom berdasarkan perbedaan distribusi zat gerak (Emilda & Delfira, 2023). Fase diam yang digunakan adalah silika gel. Eluen yang digunakan adalah *n*-heksana dan etil asetat. Larutan *n*-heksana bersifat non-polar, sedangkan etil asetat bersifat semi polar (Sari et al., 2020). Selanjutnya, setiap fraksi hasil elusi dianalisis dengan KLT untuk menentukan kemurnian dari masing-masing fraksi. Sampel dalam vial hasil kolom ditotolkan pada plat KLT dan ditotolkan pula produk senyawa konjugat kurkumin-alanin-Fmoc pada masing-masing plat sebagai pembanding, lalu dielusi. Plat KLT dilihat di bawah sinar UV 254 dan 366 nm. Berdasarkan hasil KLT, terlihat nomor 15, 16 dan 17 memiliki spot yang sejajar seperti yang terlihat pada **Gambar 4** sehingga akan

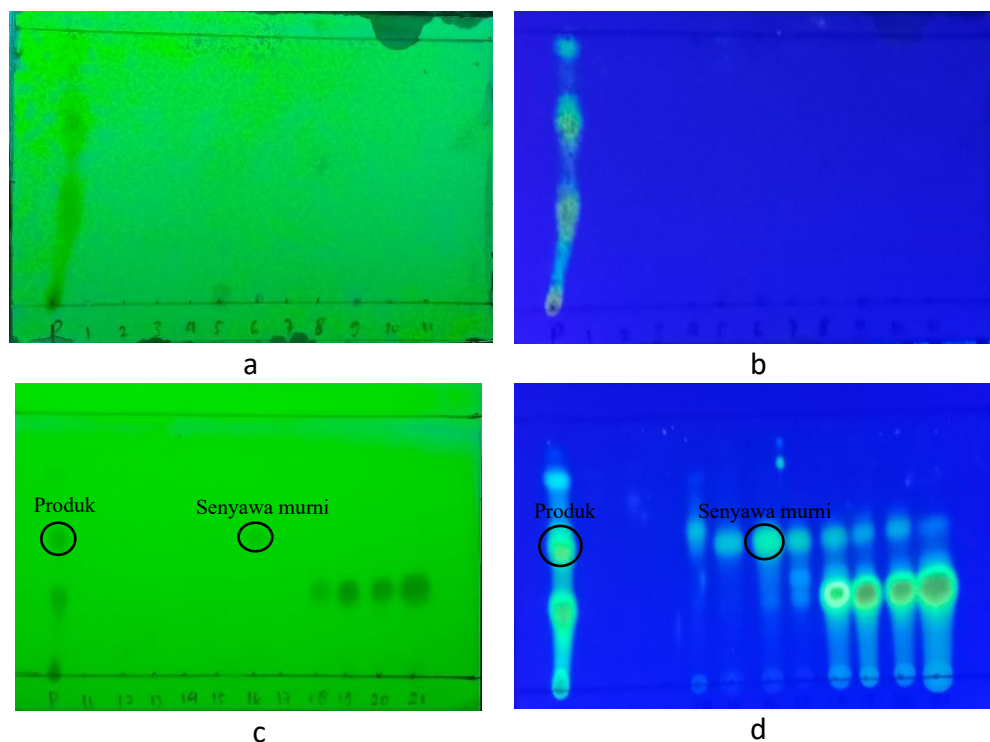
digabungkan. Senyawa polar yang lebih kuat akan tertarik dan bergerak lebih lambat dalam fase padat, sedangkan senyawa non polar yang lebih lemah akan bergerak lebih cepat (Suryani et al., 2018).



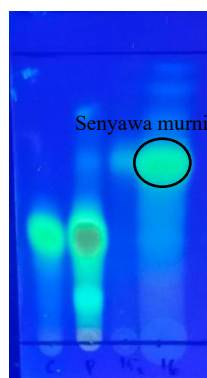
Gambar 4. Plat KLT hasil kolom vial 1-11 pada sinar UV 254 nm (a) dan sinar UV 366 nm (b); vial 12-21 pada sinar UV 254 nm (c) dan sinar UV 366 nm (d)

2. Leusin

Hasil KLT dari fraksi kurkumin-leusin-Boc terlihat pada nomor 16 memiliki spot yang sejajar dengan spot kedua dari 3 spot pada pembanding seperti yang terlihat pada **Gambar 5**. Adapun spot nomor 15 yang sejajar dengan spot nomor 16 pada sinar UV 366 nm (**Gambar 6**). Namun pada **Gambar 5** spot nomor 15 tidak terlihat pada sinar UV 254 nm, yang diperkirakan senyawa konjugat masih terjerap pada kolom. Selain itu spot nomor 16 hanya memiliki 1 spot yang jelas pada sinar UV 254 dan 366 nm daripada spot nomor lain. Spot nomor 18, 19, 20 dan 21 memiliki 2 noda yang sejajar dengan pembanding yakni produk senyawa konjugat kurkumin-leusin-Boc, sehingga dapat diperkirakan noda tersebut masih belum terpisah dengan baik. Kemudian, spot nomor 16 terlihat lebih tinggi daripada spot kurkumin (**Gambar 6**).



Gambar 5. Plat KLT hasil kolom vial 1-11 pada sinar UV 254 nm (a) dan sinar UV 366 nm (b); vial 11-21 pada sinar UV 254 nm (c) dan sinar UV 366 nm (d)

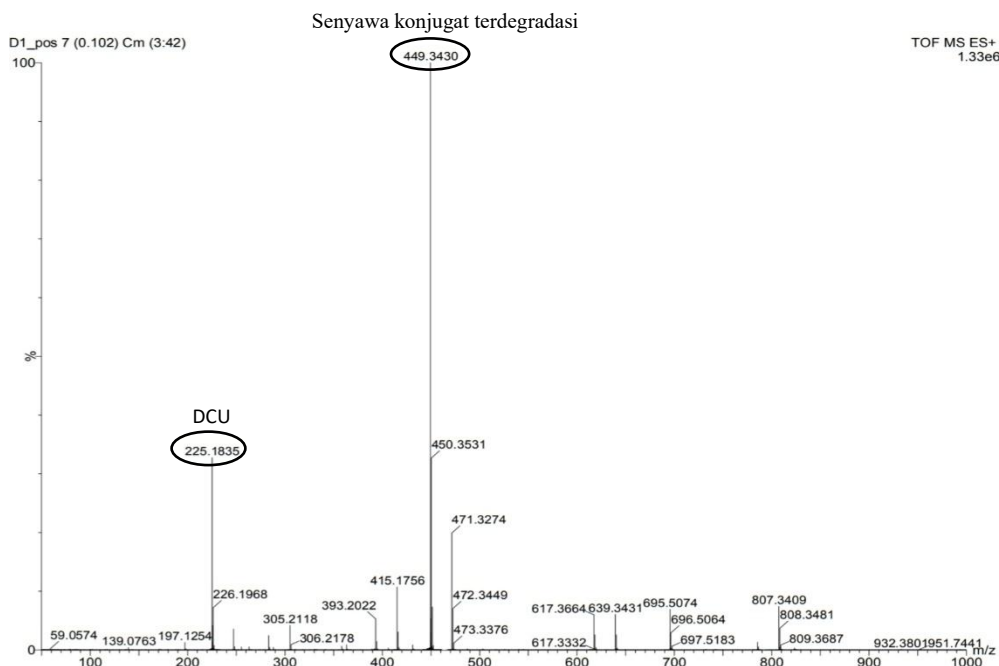


Gambar 6. Hasil KLT kurkumin, senyawa konjugat kurkumin-leusin-Boc, vial 15 dan 16 pada sinar UV 366 nm

Karakterisasi Hasil Sintesis Menggunakan Spektrometer Massa

1. Alanin

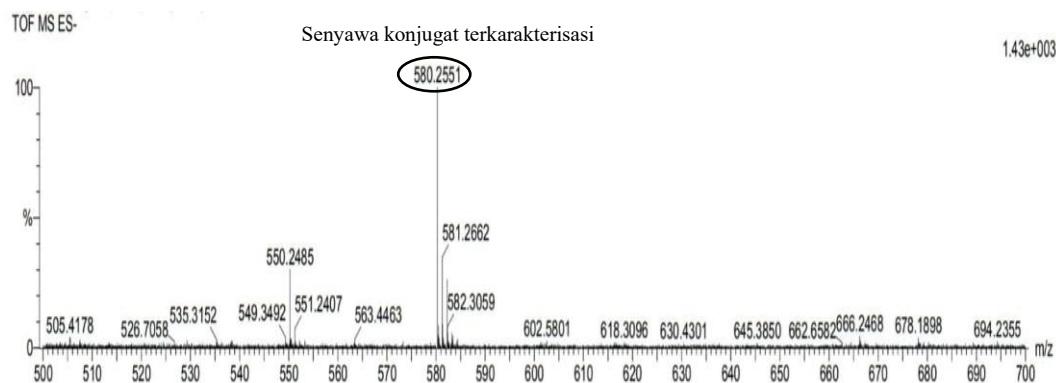
Senyawa konjugat yang dihasilkan dianalisis untuk karakterisasi dengan Spektrometer Massa Resolusi Tinggi (*High-Resolution Mass Spectrometer/HRMS*) untuk memastikan bahwa senyawa konjugasi kurkumin-alanin-Fmoc yang disintesis telah terbentuk. Proses ini dilakukan dengan memeriksa informasi terkait massa/muatan (m/z) dan berat molekul konjugat yang dihasilkan. Krud fraksi kurkumin-alanin-Fmoc yang dianalisis menggunakan spektroskopi massa menunjukkan tidak adanya puncak ion molekul senyawa konjugat kurkumin-alanin-Fmoc yang tidak sejalan dengan hasil simulasi menggunakan perangkat lunak ChemDraw, yang memperkirakan senyawa dengan rumus molekul $C_{39}H_{35}NO_9$ memiliki massa molekul sebesar 661,23 (**Gambar 7**).



Gambar 7. Spektrum massa senyawa konjugat kurkumin-alanin-Fmoc

2. Leusin

Krud fraksi kurkumin-leusin-Boc yang dianalisis menggunakan spektroskopi massa menunjukkan adanya puncak ion molekul $[M-H]^+$ sebesar 580,2551 yang mengindikasikan massa molekul senyawa yang dianalisis (**Gambar 8**).

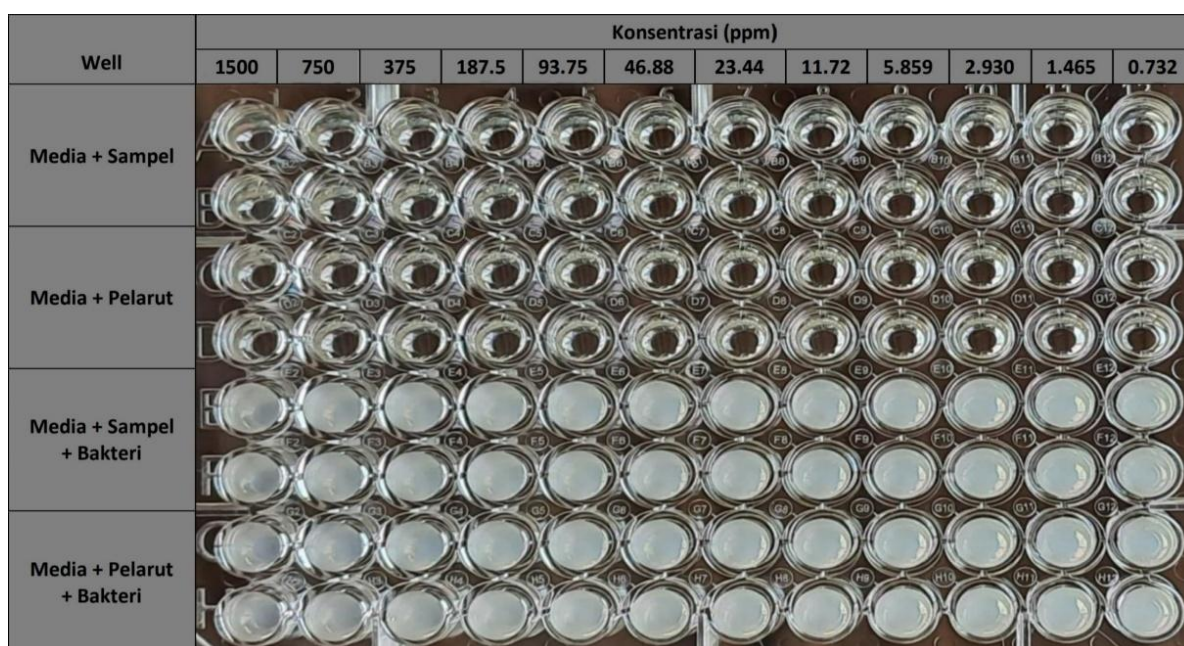


Gambar 8. Spektrum massa senyawa konjugat kurkumin-leusin-Boc

Uji Antibakteri Metode Mikrodilusi

Sifat antibakteri senyawa konjugat ditentukan menggunakan metode mikrodilusi terhadap bakteri Gram-negatif yaitu *Escherichia coli*. *E. coli*, bakteri *Enterobacteriaceae* merupakan bakteri komensal paling umum di saluran pencernaan manusia dan hewan berdarah panas, serta salah satu patogen paling penting (Allocati et al., 2013). Strain *E. coli* dapat menyebabkan berbagai penyakit, salah satunya diare. Bakteri uji dilakukan pensuspensian dengan cara membiakkan bakteri uji *E. coli* pada media pertumbuhan Nutrient Broth (NB). Berdasarkan data yang diperoleh, seperti yang terlihat pada **Gambar 9** menunjukkan sifat antibakteri senyawa yang diuji dalam nilai konsentrasi hambat minimum (MIC, $\mu\text{g/mL}$). Kategori berdasarkan nilai MIC $>1000 \mu\text{g/mL}$ (tidak aktif), MIC 512-1000 $\mu\text{g/mL}$ (aktivitas rendah), MIC 128-512 $\mu\text{g/mL}$ (aktivitas sedang), MIC 32-128 $\mu\text{g/mL}$ (aktivitas baik),

MIC 10-32 $\mu\text{g/mL}$ (aktivitas kuat), MIC <10 $\mu\text{g/mL}$ (aktivitas sangat kuat) (Ramic et al., 2021). Senyawa konjugat kurkumin-leusin-Boc tidak memiliki aktivitas bakteriostatik terhadap bakteri *Escherichia coli* dengan konsentrasi ≤ 1500 $\mu\text{g/mL}$ yang dapat dilihat dari kekeruhan pada baris E dan F (media+sampel+bakteri) dibandingkan dengan baris A dan B (media+sampel). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adamczak et al., (2020), yang menjelaskan bahwa kurkumin memiliki aktivitas bakteriostatik yang lebih tinggi pada bakteri Gram-positif dibandingkan bakteri Gram-negatif. Hal ini dikaitkan dengan adanya perbedaan struktur dan komposisi dinding sel bakteri. Pada sel bakteri Gram-positif dikelilingi oleh lapisan peptidoglikan, tetapi tidak memiliki membran luar. Sedangkan pada bakteri Gram-negatif memiliki membran fosfolipid luar. Keduanya mengalami jenis interaksi yang berbeda ketika berinteraksi dengan kurkumin.



Gambar 9. MIC terhadap bakteri *Escherichia coli*

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengujian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa sintesis konjugat kurkumin dengan asam amino leusin menggunakan metode esterifikasi Steglich dengan bantuan katalis DMAP dan aktivator DCC dalam pelarut dioksana. Hasil sintesis senyawa konjugat kurkumin-leusin-Boc menunjukkan keberhasilan dengan rendemen sebesar 2,4% dan hasil karakterisasi HRMS menunjukkan puncak ion molekul $[M-H]^+$ pada m/z 580,2551, yang sesuai dengan massa molekul teoritis senyawa yang ditargetkan. Sebaliknya, upaya sintesis konjugat kurkumin dengan asam amino arginin dan alanin tidak berhasil, yang diduga disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk ketidakstabilan dalam kondisi reaksi, hambatan sterik dan masalah kelarutan reaktan dalam pelarut yang digunakan. Uji aktivitas antibakteri menggunakan metode mikrodilusi terhadap *Escherichia coli* menunjukkan bahwa konjugat kurkumin-leusin-Boc belum menunjukkan aktivitas penghambatan yang signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan adanya kekeruhan pada kultur bakteri setelah perlakuan, yang artinya bakteri tetap tumbuh.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, selama pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada pihak-pihak yang telah memberikan bimbingan dan fasilitas yang sangat membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Apriliyani, B. K., Sani Ega Priani, & Aulia Fikri Hidayat. (2021). Rancangan Pengembangan Sediaan Nanospraygel in situ Mengandung Minyak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) untuk Pengobatan Kandidiasis Oral. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 64–72. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i1.187>
- Eka Nurjanah, & Nety Kurniaty. (2021). Sintesis Tetrapeptida Linear Phe-Leu-Ala-Pro (FLAP) sebagai Kandidat Antioksidan dengan Metode Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS). *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 89–96. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.452>
- Shofiyanta, M., Kiki Mukliya Yuliaty, & Esti Rachmawati Sadiyah. (2021). Penelusuran Pustaka Senyawa yang Berpotensi Aktivitas Larvasida dari Tanaman Suku Rutaceae terhadap Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 81–88. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i1.196>
- Adamczak, A., Ożarowski, M., & Karpiński, T. M. (2020). Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceuticals*, 13(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ph13070153>
- Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M. F., & Di Ilio, C. (2013). *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12), 6235–6254. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Dubey, S. K., Sharma, A. K., Narain, U., Misra, K., & Pati, U. (2008). Design, synthesis and characterization of some bioactive conjugates of curcumin with glycine, glutamic acid, valine and demethylenated piperic acid and study of their antimicrobial and antiproliferative properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(9), 1837–1846. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.11.027>
- Emilda, & Delfira, N. (2023). Pemanfaatan Silika Gel 70-230 Mesh Bekas Sebagai Pengganti Fase Diam Kromatografi Kolom pada Praktikum Kimia Organik. *INDONESIAN JOURNAL OF LABORATORY*, 6(1), 45–51. <https://doi.org/https://doi.org/10.22146/ijl.v1i1.82006>
- Gattu, R., Ramesh, S. S., Nadigar, S., D, C. G., & Ramesh, S. (2023). Conjugation as a Tool in Therapeutics: Role of Amino Acids/Peptides-Bioactive (Including Heterocycles) Hybrid

- Molecules in Treating Infectious Diseases. *Antibiotics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030532>
- Hasanah, F., & Wirman, A. P. (2018). MODIFIKASI VANILIN DENGAN ASAM p-HIDROKSI BENZOAT DAN UJI AKTIVITASNYA TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* DAN *Candida albicans*. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 15(2), 183–201. <https://doi.org/https://doi.org/10.30595/pharmacy.v15i2.1966>
- Navaneethan, U., & Giannella, R. A. (2008). Mechanisms of infectious diarrhea. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 5(11), 637–647. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1264>
- Panda, S. S., Girgis, A. S., Thomas, S. J., Capito, J. E., George, R. F., Salman, A., El-Manawaty, M. A., & Samir, A. (2020). Synthesis, pharmacological profile and 2D-QSAR studies of curcumin-amino acid conjugates as potential drug candidates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 196. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112293>
- Ramic, A., Skocibušić, M., Odžak, R., Gašparovic, A. C., Milkovic, L., Mikelic, A., Sovic, K., Primožic, I., & Hrenar, T. (2021). Antimicrobial Activity of Quasi-Enantiomeric Cinchona Alkaloid Derivatives and Prediction Model Developed by Machine Learning. *Antibiotics*, 10(659), 1–15. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060659>
- Sari, A. P., Yudiati, E., & Sunaryo. (2020). Toksisitas Partisi N-Heksan dan Etil Asetat pada Ekstrak *Sargassum* sp. terhadap Larva *Aedes aegypti* Instar III. *Journal of Marine Research*, 9(2), 143–150. <https://doi.org/10.14710/jmr.v9i2.26528>
- Singh, R. K., Rai, D., Yadav, D., Bhargava, A., Balzarini, J., & De Clercq, E. (2010). Synthesis, antibacterial and antiviral properties of curcumin bioconjugates bearing dipeptide, fatty acids and folic acid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(3), 1078–1086. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.002>
- Suryani, C. L., Murti, S. T. C., Ardiyan, A., & Setyowati, A. (2018). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Pandan (*Pandanus amaryllifolius*) dan Fraksi-Fraksinya. *Agritech*, 37(3), 271. <https://doi.org/10.22146/agritech.11312>
- Wuts, P. G. M., & Greene, T. W. (2006). Protection for The Amino Group. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th ed.)* (pp. 696–926). <https://doi.org/10.1002/0470053488>
- Yun, D. G., & Lee, D. G. (2016). Antibacterial activity of curcumin via apoptosis-like response in *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(12), 5505–5514. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7415-x>