

Sintesis Konjugat Kurkumin Tirosin dan Valin sebagai Kandidat Antibakteri *Escherichia coli*

Fakhta Rahmi Meiza *, Nety Kurniaty, Rani Maharani

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

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

Abstract. It has been proven that the potential of curcumin as an antibacterial and immunomodulatory agent has extensively shown broad-spectrum antibacterial activity against Gram-negative or Gram-positive bacteria based on the characteristics of its cell wall and has shown effectiveness that can inhibit FtsZ ring polymerization and inhibit biofilm formation in microorganisms such as *Escherichia coli*. That by adding amino acids can increase solubility, stability and also increase antibacterial activity. The objective of this study was to synthesize curcumin conjugates with the amino acids tyrosine(Boc) and valine(Boc) as antibacterial candidates against *Escherichia coli*. The synthesis of curcumin conjugates with tyrosine(Boc) and valine(Boc) was performed using the Steglich esterification method. Of these, only the curcumin valine(Boc) conjugate was successfully synthesized, yielding 10 mg. Characterization using mass spectrometry showed a molecular ion peak $[M+H]$ at 590 m/z . Column chromatography for purity assessment of the curcumin valine(Boc) conjugate yielded 1.5 mg. The curcumin valine(Boc) conjugate had a yield of 0.39% after two purification steps. Antibacterial activity testing against *Escherichia coli* at concentrations ≤ 1150 ppm and in 2% DMSO as a solvent indicated no antibacterial activity. The deprotection of the Boc group on curcumin valine(Boc) will be a subsequent research stage, which is expected to yield more active antibacterial compounds.

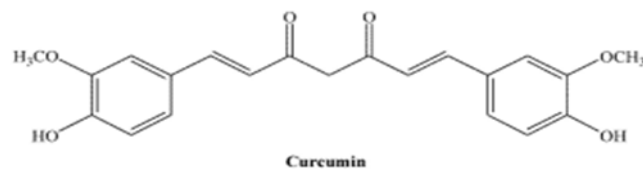
Keywords: *Escherichia coli*, Curcumin, Valine and Tyrosine Amino Acids.

Abstrak. Telah dibuktikan bahwa potensi kurkumin sebagai agen antibakteri dan imunomodulator secara ekstensif telah menunjukkan aktivitas antibakteri spektrum luas terhadap bakteri Gram-negatif ataupun Gram positif berdasarkan karakteristik dinding selnya dan menunjukkan efektivitas yang dapat menghambat polimerisasi cincin FtsZ dan menghambat pembentukan biofilm pada mikroorganisme seperti *Escherichia coli*. Bahwa dengan menambahkan asam amino dapat meningkatkan kelarutan, stabilitas dan juga meningkatkan aktivitas antibakteri. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mensintesis konjugat kurkumin dan asam amino tirosin(Boc) dan valin(Boc) sebagai kandidat antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*. Sintesis konjugat kurkumin dengan tirosin(Boc) dan valin(Boc) dilakukan menggunakan metode esterifikasi steglich. Dalam hal ini hanya kurkumin valin(Boc) yang berhasil disintesis menghasilkan bobot sebanyak 10 mg. Karakterisasi dengan menggunakan spektrometer massa menunjukkan adanya puncak ion molekul $[M+H]$ pada 590 m/z . Hasil kromatografi kolom untuk melihat kemurnian dari konjugat kurkumin valin(Boc) hasil yang diperoleh sebesar 1,5 mg. Hasil rendamen konjugat kurkumin valin(Boc) didapatkan nilai sebesar 0,39 % setelah 2 kali pemurnian. Uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* pada konsentrasi ≤ 1150 ppm dan pelarut (DMSO 2%) menunjukkan bahwa tidak adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*. Pelepasan gugus Boc pada kurkumin valin(Boc) akan menjadi tahap penelitian lanjutan yang diharapkan akan memiliki aktivitas antibakteri yang lebih aktif.

Kata Kunci: *Escherichia coli*, Kurkumin, Asam Amino Valin dan Tirosin.

A. Pendahuluan

Kurkumin merupakan senyawa polifenol alami yang diperoleh dari rimpang *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae* family). Pemanfaatan tanaman ini memiliki peran signifikan yang digunakan sebagai pengawet makanan, agen terapeutik dalam pengobatan tradisional untuk berbagai kondisi penyakit patologi, serta sebagai bumbu esensial dalam kari kuning yang umum di negara-negara Asia Timur (Yun, 2016). Selain itu, sifat terapeutik dan tantangan farmakokinetika kurkumin diketahui memiliki sifat terapeutik dan manfaat nutrasetikal yang sangat signifikan. Namun potensi dalam pengobatan kurkumin sangat buruk pada keterbatasan stabilitasnya dalam kondisi fisiologis. Meskipun demikian, senyawa ini dapat menunjukkan kelarutannya yang baik dalam pelarut organik seperti aseton dan etil asetat, tetapi memiliki kelarutan dalam air yang sangat rendah pada rentang pH asam hingga netral. Sehingga, kurkumin dihancurkan oleh degradasi yang cepat dalam media berair dalam waktu paruh sekitaran 30 menit dan stabilitasnya menurun secara progresif seiring dengan adanya peningkatan nilai pH (Manjunatha et al., 2013).



Gambar 1. Struktur Kimia Kurkumin (Urošević et al., 2022)

Telah dibuktikan bahwa potensi kurkumin sebagai agen antibakteri dan imunomodulator secara ekstensif telah menunjukkan aktivitas antibakteri spektrum luas terhadap bakteri Gram-negatif ataupun Gram positif. Selain itu kurkumin juga memiliki fungsi sebagai imunomodulator yang berperan dalam mengatasi terinfeksi bakteri melalui mekanisme penghambatan faktor virulensi patogen dan stimulasi respon imun inang, dan sebagai adjuvan antibakteri spektrum luas yang potensial, kurkumin dapat meningkatkan permeabilitas membran bakteri, menghasilkan aktivitas antibakteri sinergis atau aditif yang sangat signifikan ketika dikombinasikan dengan agen antibakteri konvensional seperti kolistin, tetrasiklin, polimiksin B dan siprofloksasin serta senyawa aktif alami tertentu misalnya epigallocatechin dan berberin (Dai et al., 2022).

Potensi kurkumin telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang signifikan dan telah menunjukkan efektivitas yang dapat menghambat polimerisasi cincin FtsZ dan menghambat pembentukan biofilm pada mikroorganisme seperti *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Yun, 2016).

Kurkumin yaitu senyawa polifenol dengan dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh dua gugus karbonil yang tak jenuh serta memiliki sifat lipofilik yang dominan. Namun karakteristik inilah yang menyebabkan kelarutan dalam air yang sangat rendah sekitaran (11 ng/mL), stabilitas yang buruk, metabolisme yang cepat dan bioavailabilitas yang rendah dalam tubuh karena keterbatasan ini menjadi hambatan yang signifikan bagi penyerapan kurkumin secara efektif ke dalam aliran darah dan pemanfaatannya dalam terapeutik. Untuk mengatasi kendala tersebut ada berbagai strategi yang dikembangkan seperti sistem penghantaran pemanfaatan kompleks insulin, liposom dan nanopartikel lipid padat yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas kurkumin dan modifikasi struktural melalui interaksi logam-ligan dan perubahan gugus fungsi spesifik pada ikatan rangkap, sifat fisikokimia kurkumin dapat dioptimalkan. Asam amino berperan dalam peningkatan kelarutan kurkumin dengan adanya gugus hidrofilik dan karboksil digunakan sebagai ko-formulator untuk senyawa yang susah larut. Serta kemampuannya dalam kelarutan dan penyerapan air, dengan profil keamanannya yang baik sehingga menjadikan asam amino pilihan yang menjanjikan. Penelitian telah menunjukkan bahwa konjugat kurkumin dengan asam amino secara signifikan dapat meningkatkan kelarutan kurkumin dalam air dengan konjugat mencapai kelarutan antara 1-10 mg/mL (Ni et al., 2024).

Asam amino merupakan sebagai senyawa organik yang terurai oleh keberadaan gugus amino (-NH₂) dan gugus karboksil (-COOH) (Kamei et al., 2020). Keunikan dari struktural setiap asam amino terletak pada rantai samping yang memiliki variasi rantai samping yang berkontribusi pada perbedaan sifat fisikokimia dan fungsi biologis masing-masing pada setiap asam amino (Kelly, 2020).

Dalam penelitian sintesis ini asam amino valin dan asam amino tirosin dipilih sebagai pasangan konjugasi, tirosin merupakan asam amino non esensial yang memiliki gugus fenol dan bersifat asam lemah serta bersifat netral dan polar (hidrofilik) yang tidak bermuatan. Penggunaan tirosin bermanfaat untuk membentuk nanokomposit pada film poli asam laktat sebagai antibakteri (N Lalopua et al., 2022). Valin termasuk asam amino esensial, bersifat netral, nonpolar dan termasuk jenis asam amino alifatik. Valin merupakan asam amino rantai bercabang yang berfungsi sebagai prekursor glukogenik dan berpotensi meningkatkan kemampuan senyawa dalam menembus membran sel bakteri. Proses sintesis konjugat kurkumin-valin dilakukan sebagai upaya strategi untuk memperoleh turunan kurkumin dengan aktivitas antibakteri yang lebih baik serta kestabilan yang lebih tinggi (Putri, 2020).

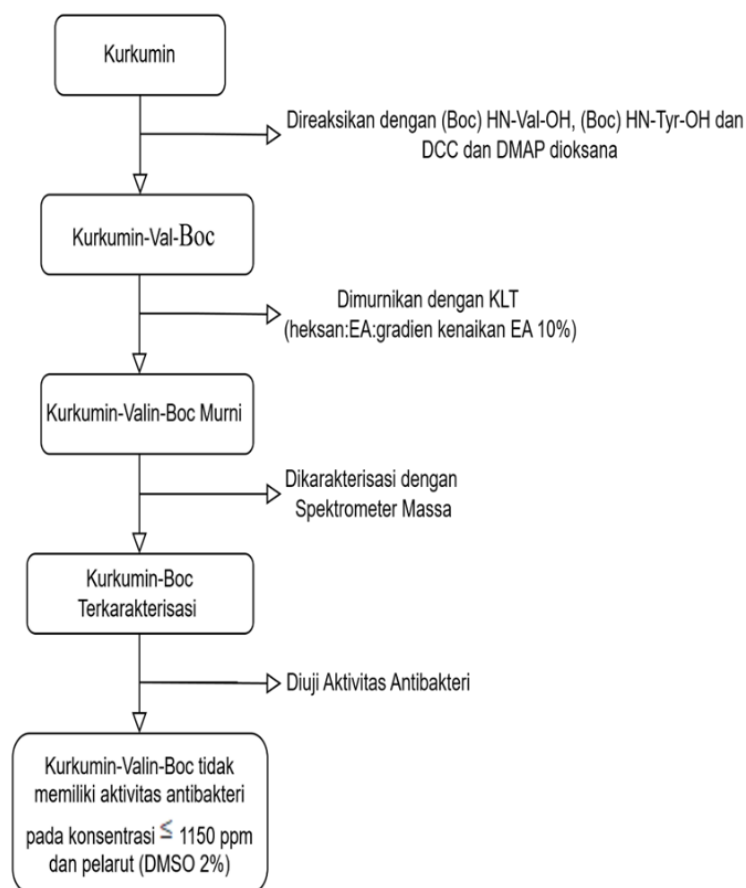
Pada penelitian yang disajikan dalam skripsi ini, telah dilakukan proses sintesis terhadap kedua konjugat yaitu kurkumin tirosin(Boc) dan kurkumin valin(Boc). Meskipun kedua konjugat tersebut dilakukan tetapi hanya satu yang berhasil yaitu konjugat kurkumin valin(Boc) dan memungkinkan untuk dilakukan karakterisasi lebih lanjut untuk menilai sifat dan potensinya, meskipun hanya satu konjugat yang berhasil. Seluruh rangkaian tahapan sintesis dari keduanya tetap dilaporkan.

Berdasarkan pada latar belakang diatas rumusan masalah dari penelitian ini yaitu apakah sintesis konjugat kurkumin-asam amino mampu meningkatkan kelarutan, stabilitas dan bioavailabilitas kurkumin, dan apakah hasil sintesis konjugat kurkumin-asam amino menunjukkan aktivitas antibakteri. Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mensintesis konjugat kurkumin dan asam amino-valin sebagai kandidat antibakteri dan mengetahui aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*. Dan manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi berupa pengetahuan baru terkait sintesis konjugat kurkumin- asam amino dan sebagai antibakteri.

B. Metode

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Sentral Universitas Padjajaran Bandung. Konjugat kurkumin tirosin(Boc) dan kurkumin valin(Boc) disintesis untuk dijadikan sebagai kandidat antibakteri *Escherichia coli*. Sintesis konjugat ini menggunakan reaksi esterifikasi steglich, dimana kurkumin direaksikan dengan asam amino tirosin dan valin yang terproteksi Boc (butiloksikarbonil) dengan reagen DCC (disikloheksilkarbodiimida) dan DMAP(4-dimetilamino-piridina). Kemudian, dilakukan deproteksi gugus pelindung Boc menggunakan TFA (trifluoroasetat) sehingga menghasilkan kurkumin dengan konjugat asam amino valin(Boc).

Senyawa konjugat kurkumin valin(Boc) yang telah terbentuk dimurnikan menggunakan kromatografi kolom untuk menghasilkan senyawa yang murni. Selanjutnya, uji karakterisasi dengan spektrometer massa untuk memastikan senyawa tersebut memiliki kemurnian yang tinggi dan tidak adanya pengotor ataupun produk samping. Setelah mendapatkan senyawa konjugat kurkumin valin(Boc) murni lakukan uji aktivitas antibakteri menggunakan metode mikrodilusi untuk melihat kemampuan senyawa konjugat kurkumin valin(Boc) sebagai penghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*



Gambar 2. Diagram Alir Penelitian

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Proses sintesis dilakukan konjugasi kurkumin dengan asam amino tirosin(Boc) dan kurkumin dengan asam amino valin(Boc) menggunakan metode esterifikasi steglich dan uji antibakteri dengan metode mikrodilusi untuk mengetahui nilai biologis dari senyawa konjugat yang dihasilkan.

Awal mula pada penelitian ini dilakukan konjugasi kurkumin dengan asam amino-tirosin yang dilindungi dengan gugus pelindung Boc. Kurkumin dipilih karena menunjukkan efek antiinflamasi, hipoglikemik, antioksidan terutama antibakteri (Urošević et al., 2022). Setelah 24 jam direaksi, hasil sintesis didalam RBF diambil untuk dilakukan uji dengan KLT untuk melihat adanya pembentukan produk ester yang ditandai dengan bercak spot yang lebih tinggi dari pereaksinya.

Hasil KLT kurkumin tirosin(Boc) 24 jam menunjukkan reaksi konjugat belum berhasil dengan ditandai spot antara kurkumin dan produk sistesis masih sejajar dan senyawa target belum terbentuk.

Setelah itu reaksi sintesis dilanjutkan kembali hingga 48 jam. Hasil KLT 48 jam menunjukkan hasil yang sama dan reaksi produk ternyata tidak berhasil dengan ditandai spot antara kurkumin dan produk konjugat masih sejajar dan senyawa target belum terbentuk dan terjadi proses pembentukan yang tidak diinginkan sehingga reaksi sintesis Kurkumin tirosin(Boc) dihentikan. Ketidakberhasilan ini karena tirosin yang memiliki gugus aromatik dan memiliki delokalisasi elektron π , sehingga noda pada KLT tidak dapat diidentifikasi berasal dari gugus Fmoc atau dari gugus aromatik pada asam amino tirosin (Maharani et al., 2020).

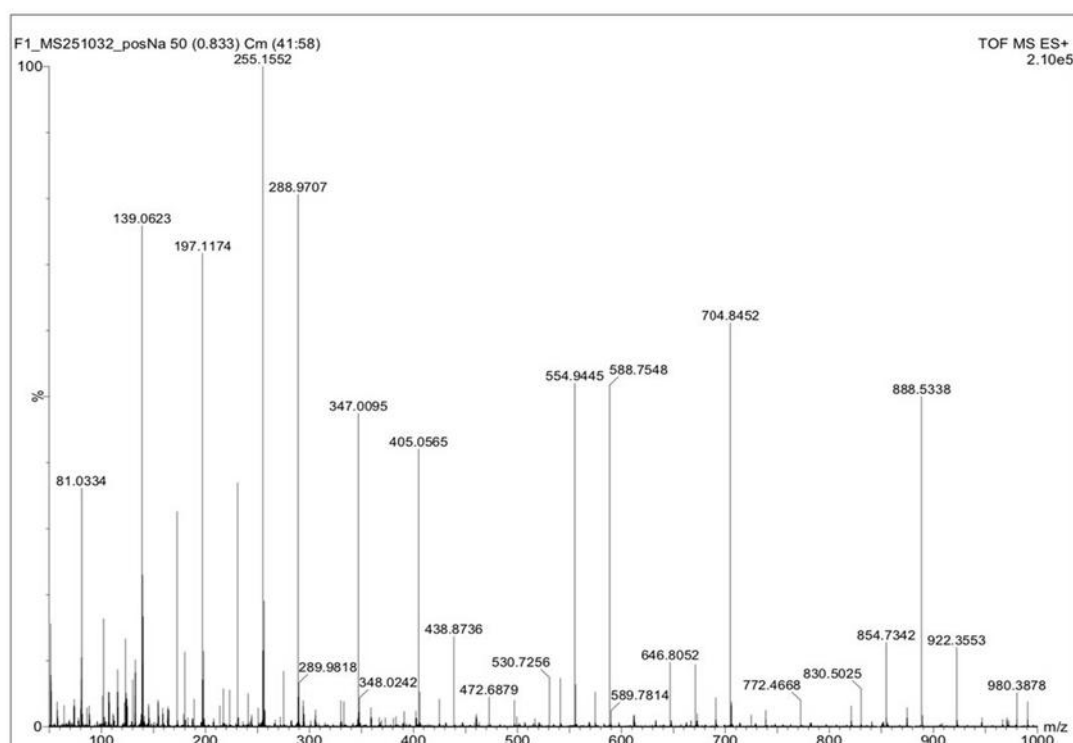
Namun, kegagalan dari reaksi sintesis Kurkumin tirosin(Boc) ini tidak berhasil dan bukan produk yang ditargetkan. Oleh karena itu dilakukan kembali sintesis yang serupa yaitu Kurkumin valin(Boc).

Sintesis konjugat kurkumin valin(Boc) dilakukan kembali sesuai dengan prosedur sebelumnya. Valin dipilih karena dikenal sebagai asam 2-amino-3metil butanoat, selain itu valin dapat memperbaiki kekurangan dari kurkumin dan bersifat stabil, senyawa ini berperan sebagai prekursor dalam biosintesis protein penisilin dan berada pada bagian dalam protein sehingga valin memiliki sifat alifatik dan hidrofobik (Pandey, 2018). Kemudian dilakukan sintesis selama 3 hari dan dipantau dengan KLT setiap 24 jam, 48 jam, dan 72 jam. Terlihat pada plat KLT selama 3 hari produk sintesis terdapat beberapa spot dengan nilai Rf secara berurutan dibandingkan dengan kurkumin hanya memiliki 1 spot dengan nilai Rf 0,3. Hal ini menunjukkan bahwa sintesis kurkumin valin(Boc) berhasil dan senyawa targetnya telah terbentuk.

Setelah itu, larutan produk konjugat Kurkumin valin(Boc) dari RBF dipindahkan ke dalam vial yang kosong yang telah dibersihkan lalu dilakukan evaporasi. Evaporasi dilakukan untuk mengubah sebuah pelarut dari larutan yang cair menjadi kental dan titik didih larutan akan menjadi rendah sehingga diharapkan kandungan yang ada di dalam larutan tidak banyak berubah dari aslinya. Evaporasi mempunyai dua prinsip dasar, yaitu untuk menukar panas dan untuk memisahkan uap yang terbentuk dari cairan (Alamsyah et al., 2021). Larutan produk konjugat dipekatkan dengan *rotary evaporator*, hingga menjadi larutan pekat dan selanjutnya akan dilakukan pemisahan dengan kromatografi kolom.

Kromatografi Kolom adalah teknik pemisahan antara fase diam dan fase gerak yang digunakan untuk identifikasi dan pemisahan senyawa-senyawa kompleks dengan tujuan sebagai pemisahan komponen dalam satu campuran berdasarkan sifat fisikokimia seperti polaritas dan interaksinya dengan fase diam. Prinsip dasar kromatografi kolom terlihat pada perbedaan afinitas adsorpsi antar senyawa-senyawa campuran yang akan dipisahkan dan senyawa yang memiliki kepolaran lebih tinggi cenderung teradsorpsi lebih kuat oleh fase diam yang bersifat polar, sehingga dapat menghasilkan gerakan yang lambat, begitupun sebaliknya senyawa yang non polar dengan afinitas yang lebih rendah terhadap fase diam polar akan bergerak cepat melalui kolom (Riyanto et al., 2024).

Siapkan vial untuk penampungan hasil kolom. Tahap selanjutnya lakukan pemantauan kembali dengan KLT. Setelah melihat hasil KLT fraksi kolom pertama (vial 70 dan 72) dan hasilnya menunjukkan fraksi belum murni dan masih terlihat ada 2 spot yang sejajar, lalu dimurnikan kembali dengan kolom ODS dan hasilnya menunjukkan fraksi kolom kedua (vial 6 dan 7) sudah murni ditandai dengan adanya 1 spot yang mengandung senyawa target. Akan tetapi pada hasil KLT kolom ODS terlihat kurang jelas dikarenakan terjadinya degradasi oleh udara atau terlalu lama waktu mereaksikannya. Kemudian fraksi yang sudah murni digabungkan ke dalam 1 vial dan dievaporasi sedikit demi sedikit. Setelah kering ditimbang untuk mengetahui bobot krus dengan hasil 1,5 mg setelah 2 kali pemurnian. Hasil evaporasi dikarakterisasi dengan spektrometer massa.



Gambar 3. Hasil Spektrometer Massa

Berdasarkan hasil analisis spektrometer massa dari fragmen kromatografi sintesis konjugat valin(Boc) menunjukkan adanya puncak ion molekul $[M+H]$ pada nilai m/z 590 g/mol. Puncak ini yang menunjukkan bobot molekul senyawa yang sedang dianalisis. Sebagai perbandingan hasil menggunakan *ChemDraw* memperkirakan bahwa bobot molekul senyawa konjugat adalah 590 g/mol, dapat disimpulkan bahwa sintesis konjugat valin(Boc) target berhasil.

Setelah dilakukan karakterisasi dengan spektrometer massa selanjutnya dilakukan uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*. Uji aktivitas antibakteri konjugat kurkumin valin(Boc) menggunakan metode mikrodilusi untuk menentukan nilai konsentrasi hambatan minimum (MIC) dengan cara mengukur aktivitasnya secara kuantitatif.

Berdasarkan pengamatan dan perhitungan, konjugat kurkumin valin(Boc) dengan konsentrasi uji 1150 ppm hingga 0,562 ppm hasil tidak ditemukan aktivitas bakteristatik yang signifikan pada semua konsentrasi uji dan nilai % kematian sel bahkan menunjukkan nilai negatif atau sangat rendah, menandakan tidak terjadi penghambatan pertumbuhan. Konjugat kurkumin-valin tidak efektif sebagai antibakteri terhadap *E. coli* pada konsentrasi ≤ 1150 ppm. Meskipun kurkumin diketahui memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas, hasil pengujian ini menunjukkan bahwa konjugasi kurkumin dengan asam amino valin tidak meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap strain bakteri uji. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu struktur kimia konjugat yang mungkin menghambat interaksi optimal dengan membran sel bakteri, serta valin bersifat hidrofobik, namun konjugasinya mungkin tidak cukup untuk meningkatkan permeabilitas ke dalam membran mikroorganisme dan kelarutan atau kestabilan senyawa dalam media pengujian dapat mempengaruhi bioaktivitas (Gupta et al., 2013).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa senyawa sintesis konjugat kurkumin dengan asam amino valin(Boc) yang berhasil disintesis menggunakan metode esterifikasi steglich menghasilkan sebanyak 10 mg. Karakterisasi dengan menggunakan spektrometer massa menunjukkan adanya puncak ion molekul $[M+H]$ pada 590 m/z . Hasil kromatografi kolom untuk melihat kemurnian dari konjugat kurkumin valin(Boc) hasil yang didapatkan sebesar 1,5 mg. Hasil rendamen konjugat kurkumin valin(Boc) didapatkan nilai sebesar 0,39 % setelah 2 kali

pemurnian. Uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* pada konsentrasi ≤ 1150 ppm dan pelarut (DMSO 2%) menunjukkan bahwa tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*.

Ucapan Terimakasih

Penulis menyampaikan apresiasi kepada Prodi Farmasi Universitas Islam Bandung atas dukungan dan fasilitas yang diberikan selama proses penyusunan jurnal ini. Ungkapan terima kasih juga penulis tujukan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan serta bimbingan, serta kepada seluruh pihak yang telah membantu kelancaran penyelesaian jurnal ini.

Daftar Pustaka

- Alamsyah, T., Rotama, B. A., Rahmad, E. C., & Mukhbit, M. (2021). *Furnace Evaporator dengan Monitoring dan Kontrol berbasis Programmable Logic Control Pengajar Program Studi Magister Terapan Teknik Elektro , Politeknik Negeri Jakarta 2,3,4) Program Studi D3 Teknik Elektronika , Jurusan Teknik Elektro Politeknik Negeri Jakarta*.
- Dai, C., Lin, J., Li, H., Shen, J., Shen, Z., Wang, Y., & Velkov, T. (2022). The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems. In *Antioxidants* (Vol. 11, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox11030459>
- Dinda Febryna, & Sri Peni Fitrianiingsih. (2022). Kajian Pustaka Potensi Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun dan Biji Pepaya (*Carica papaya L*). *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 150–155. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.570>
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. In *AAPS Journal* (Vol. 15, Issue 1, pp. 195–218). <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>
- Ivan Fadillah, & Anggi Arumsari. (2022). Kajian Literatur Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Reduktor Kimia dan Biologi serta Uji Aktivitas Antibakteri. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 141–149. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.569>
- Kamei, Y., Hatazawa, Y., Uchitomi, R., Yoshimura, R., & Miura, S. (2020). Regulation of skeletal muscle function by amino acids. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010261>
- Kelly, B. (2020). Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity. In *Cell Metabolism* (Vol. 32, Issue 2, pp. 154–175). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.010>
- Maharani, R., Octavia, S. M., Zainuddin, A., Hidayat, A. T., Sumiarsa, D., Harneti, D., Nurlelasari, N., & Supratman, U. (2020). Sintesis Tetrapeptida PSWY dan PSKY Fase Padat dan Evaluasi Aktivitas Antioksidannya. *Chimica et Natura Acta*, 8(3), 109. <https://doi.org/10.24198/cna.v8.n3.32205>
- Manjunatha, J. R., Bettadaiah, B. K., Negi, P. S., & Srinivas, P. (2013). Synthesis of amino acid conjugates of tetrahydrocurcumin and evaluation of their antibacterial and anti-mutagenic properties. *Food Chemistry*, 139(1–4), 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.01.081>

- N Lalopua, V. M., br Silaban, B., FGaspers, F., Labobar, S., Studi Teknologi Hasil Perikanan, P., & Perikanan dan Ilmu Kelautan, F. (2022). *Jurnal Teknologi Hasil Perikanan Profil Asam Amino dan Kualitas Protein Lobster Bambu (Panulirus versicolor) Segar Amino Acids Profile and Protein Quality of Panulirus versicolor Fresh*.
- Ni, J., Zhang, Y., Zhai, S., Xiong, H., Ming, Y., & Ma, Y. (2024). Preparation of valine-curcumin conjugate and its in vitro antibacterial and antitumor activity and in vivo biological effects on American eels (*Anguilla rostrata*). *Fish and Shellfish Immunology*, 149. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2024.109615>
- Pandey, D. (2018). *Transport properties of Valine in water at different temperatures*. <http://arxiv.org/abs/1809.04996>
- Putri, S. (2020). *Kajian Asam Amino dan Asam Lemak dari Bintang Laut Protoreaster nodosus Study Amino Acid And Fatty Acid From Sea Star Protoreaster nodosus*. 03(01), 89–101.
- Riyanto, A., Aulia, M., Asni, N., Devi Eka Putri, S., Dewi Rukmana, M., Studi Analis Kimia, P., & Kimia Analis Caraka Nusantara, A. (2024). Eksplorasi Potensi Pigmen dalam Daun Pandan (*Pandanus odoratissimus*) melalui Kromatografi Kolom. *Journal of Polymer Chemical Engineering and Technology*, 2(1), 37–42. <https://doi.org/10.52330/jpcet.v2i1.316>
- Urošević, M., Nikolić, L., Gajić, I., Nikolić, V., Dinić, A., & Miljković, V. (2022). Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. In *Antibiotics* (Vol. 11, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020135>
- Yun. (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>