

# Antibakterijsko, antiviralno i antifugalno djelovanje Kurkumina biljke *Curcuma longa*

---

Perički, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Agriculture / Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:204:307370>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET

**ANTIBAKTERIJSKO, ANTIVIRALNO I ANTIFUNGALNO  
DJELOVANJE KURKUMINA BILJKE *Curcuma longa***

DIPLOMSKI RAD

Lara Perički

Zagreb, rujan, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET**

Diplomski studij:

Agroekologija, Mikrobna biotehnologija u poljoprivredi

**ANTIBAKTERIJSKO, ANTIVIRALNO I ANTIFUNGALNO  
DJELOVANJE KURKUMINA BILJKE *Curcuma longa***

DIPLOMSKI RAD

Lara Perički

Mentor:

doc. dr. sc. Nataša Hulak

Zagreb, rujan, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET**

**IZJAVA STUDENTA  
O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI**

Ja, Lara Perički, JMBAG 0178104207, rođen/a 20.05.1996. u Zagreb, izjavljujem da sam samostalno izradila/izradio diplomski rad pod naslovom:

**ANTIBAKTERIJSKO, ANTIVIRALNO I ANTIFUNGALNO DJELOVANJE KURKUMINA BILJKE**

*Curcuma longa*

Svojim potpisom jamčim:

- da sam jedina autorica/jedini autor ovoga diplomskog rada;
- da su svi korišteni izvori literature, kako objavljeni tako i neobjavljeni, adekvatno citirani ili parafrazirani, te popisani u literaturi na kraju rada;
- da ovaj diplomski rad ne sadrži dijelove radova predanih na Agronomskom fakultetu ili drugim ustanovama visokog obrazovanja radi završetka sveučilišnog ili stručnog studija;
- da je elektronička verzija ovoga diplomskog rada identična tiskanoj koju je odobrio mentor;
- da sam upoznata/upoznat s odredbama Etičkog kodeksa Sveučilišta u Zagrebu (Čl. 19).

U Zagrebu, dana \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Potpis studenta / studentice

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET**

**IZVJEŠĆE**

**O OCJENI I OBRANI DIPLOMSKOG RADA**

Diplomski rad studenta/ice **Lara Perički**, JMBAG 0178104207, naslova

**ANTIBAKTERIJSKO, ANTIVIRALNO I ANTIFUNGALNO DJELOVANJE KURKUMINA BILJKE**

***Curcuma longa***

obranjen je i ocijenjen ocjenom \_\_\_\_\_, dana \_\_\_\_\_.

Povjerenstvo:

potpisi:

1. doc.dr.sc. Nataša Hulak mentor

\_\_\_\_\_

2. doc.dr.sc. Jana Šic Žlabur član

\_\_\_\_\_

3. doc.dr.sc. Luna Maslov Bandić član

\_\_\_\_\_

## Sadržaj

Uvod .....	1
Cilj rada .....	2
1. Kurkuma.....	3
1.1. Primjena kurkume kroz povijest.....	5
1.2. Morfološka svojstva kurkume .....	6
1.3. Kurkuminoidi.....	11
1.4. Kurkuma u tradicionalnoj i suvremenoj medicini.....	15
2. Antibakterijsko, antiviralno i antifungalno djelovanje kurkumina biljke <i>Curcuma longa</i> .....	17
2.1. Antibakterijsko djelovanje kurkumina .....	19
2.2. Antiviralno djelovanje kurkumina .....	24
2.3. Antifungalno djelovanje kurkumina.....	27
3. Zaključak.....	33
Literatura .....	35
Životopis .....	

## Sažetak

Diplomskog rada studenta/ice **Lare Perički**, naslova

### **ANTIBAKTERIJSKO, ANTIVIRALNO I ANTIFUNGALNO DJELOVANJE**

#### **KURKUMINA BILJKE *Curcuma longa***

*Curcuma longa* L. (porodica *Zingiberaceae*) i njen polifenolski spoj kurkumin ima raznovrsne antimikrobne utjecaje, a upotreba mu je u svakodnevnom životu sve opširnija i češća. Rezultati antibakterijskog djelovanja brojnih provedenih istraživanja pokazuju kako kurkuma ima obećavajuće rezultate pri djelovanju na različite patogene bakterije (MRSA, *L. monocytogenes*, *Salmonella*), viruse (HIV, Influenza) i gljive (*C. neoformans*, *C. albicans*, *F. solani*).

Kurkuma ima poprilično širok raspon farmakoloških svojstava u relativno netoksičnim dozama. Kao što je dokazano brojnim istraživanjima, kurkumin djeluje jače kada je u kombinaciji sa nekim drugim već postojećim lijekovima u slučaju bolesti uzrokovanih bakterijama, virusima ili gljivama te u kombinaciji sa fungicidima u slučaju fitopatogenih bolesti biljaka. Kurkumin je prirodni proizvod sa velikim ljekovitim značajkama koji će zbog snažnog sinergistički učinka upotpuniti djelovanje antibiotika.

**Ključne riječi:** *Curcuma longa* L., fenolni spojevi, kurkumin, antibakterijski učinak, antifungalni učinak, antiviralni učinak.

## Summary

Of the master's thesis - student **Lara Perički**, entitled

### **ANTIBACTERIAL, ANTIVIRAL AND ANTIFUNGAL ACTION OF CURCUMINE PLANTS *Curcuma longa***

*Curcuma longa* L. (family *Zingiberaceae*) and its polyphenolic compound curcumin have various antimicrobial effects, and its use in everyday life is becoming more extensive and more frequent. The results of the antibacterial activity of numerous studies show that turmeric has promising results in its action on various pathogenic bacteria (MRSA, *L. monocytogenes*, *Salmonella*), viruses (HIV, Influenza) and fungi (*C. neoformans*, *C. albicans*, *F. solani*).

Turmeric has a fairly wide range of pharmacological properties in relatively non-toxic doses. As proven in many scientific researches, curcumin works better combined with some other already existing medicines in case of disease caused by bacteria, viruses or fungi, and in combination with fungicides in case of phytopathogenic disease of plants. Curcumin is a natural product with great medicinal properties that will complement the action of antibiotics due to its strong synergistic effect.

**Keywords:** *Curcuma longa* L., phenolic compounds, curcumin, antibacterial effect, antifungal effect, antiviral effect



## Uvod

*Curcuma longa* L. (porodica *Zingiberaceae*) i njezin polifenolski spoj kurkumin imaju raznovrstan antimikrobni utjecaj te opsežnu tradicionalnu upotrebu u svakidašnjem životu bez poznatih nuspojava. Obećavajući rezultati antimikrobnog djelovanja obuhvaćaju djelovanje kurkumina protiv različitih patogenih bakterija (MRSA, *L. monocytogenes*, *Salmonella*), virusa (HIV, Influenza) i gljiva (*C. neoformans*, *C. albicans*, *F. solani*) što ga čini izvrsnim sinergističkim dodatkom već postojećim antimikrobnim, antiviralnim i antifungalnim agensima (Ravindran 2007).

Kurkuma (*Curcuma longa* L.) predstavlja biljku koja dolazi iz porodice đumbira (*Zingiberaceae*), čije je podrijetlo iz tropskih i vlažnih područja južne Azije. Kurkuma se danas najviše uzgaja u Bangladešu, Indiji, Šri Lanki, Vijetnamu, Tajvanu, južnoj i istočnoj Kini. Do danas i dalje nije poznato izvorno podrijetlo kurkume no pretpostavlja se kako je donesena seljenjem naroda i plemena iz drevnih regija Cochin koja se nalazi Kini i koja danas spada u područje Vijetnama. Osim navedenog pretpostavlja se kako je kurkuma u Indiju donesena od strane budističkih monarha (Ravindran 2007).

Danas je kurkuma sve traženija na europskom tržištu zbog svojih ljekovitih svojstava i nerijetko se na tom tržištu prodaje u obliku praha, tableta ili ekstrakata (Ravindran 2007). Analizom posuda koje su bile otkrivene u blizini New Delhi-ja otkriveno je kako na njima postoje ostatci kurkume, đumbira i češnjaka koji sežu još u 2500 godina pr.n.e. Jedan od najstarijih zapisa o kurkumi dolazi iz 6000 pr.n.e i poznat je pod nazivom *Atharvaveda* te drugi koji datira 4000 pr.n.e. pod nazivom *Yajnavalkyasamhita* (Ravindra 2007).

Kurkumin, glavni sastojak kurkume, se obično koristi za kuhanje u Aziji. Poznato je da kurkuma ima širok raspon farmakoloških svojstava u relativno netoksičnim dozama. Utvrđeno je da je kurkumin djelotvoran protiv *Staphylococcus aureus* (Mehta i sur. 1980). Kao što je pokazano *in vitro* eksperimentom, kurkumin djeluje još snažnije kada se koristi u kombinaciji s raznim drugim antibakterijskim sredstvima. Dakle, kurkumin je prirodni proizvod sa velikim ljekovitim značajkama. Međutim, postoji nekoliko značajnih izazova u razvoju lijeka od kurkumina. Infekcije *S. aureus*, osobito one uzrokovane sojevima rezistentnim na

više vrsta lijekova, pojavile su se kao globalni zdravstveni problem i svako novo saznanje o uspješnom zaustavljanju rasta takvih mikroorganizama imalo bi velik značaj (Mehta i sur. 1980).

Bolesti uzrokovane virusima donose mnoge probleme zbog rezistencije koju su virusi razvili na određene lijekove, zbog visoke cijene terapija ili nedostatka lijekova, a već postojeći načini liječenja nije uvijek djelotvoran (Lemoine i sur. 2013., Tomei i sur. 2005., De Clercq 2002.). Zbog navedenih razloga pokušava se doći do alternativnih rješenja, a veliki potencijal nalazi se u biljkama i biljnim derivatima. Upravo jedna od takvih biljaka je kurkuma zajedno sa svojim derivatima od kojih je najcjenjeniji kurkumin (Jassim i sur. 2003., Zorofchian Moghadamtousi i sur. 2013., Dairaku i sur. 2010.).

Pored bakterija i virusa, bolesti uzrokovane fitopatogenim gljivama jedan su od vodećih svjetskih problema jer dovode do smanjenja usijeva oko 12% ili više, a isto tako gljivične infekcije kod ljudi zadaju sve više poteškoća zbog razvijanja rezistentncije na lijekove, a jedan od najvećih problema stvara *Candida*. I u jednom i u drugom slučaju primarni je cilj pronaći alternativu u prirodnim preparatima (Jianhua i sur. 2009., Agrios i sur. 1997., Lee i sur. 2001., Benner 1993., Swain 1977.). Biljni ekstrakti mogu biti dobra alternativa za postojeće sintetske proizvode jer sadrže bioaktivne spojeve (Swain 1977., Wink 1993.).

## **Cilj rada**

Ovaj diplomski rad ima za cilj sažeti prethodna istraživanja, koja obuhvaćaju antibakterijsko, antiviralno i antifungalno djelovanje kurkumina i njegovu primjenu u budućim istraživanjima kao potencijalnog lijeka.

# 1. Kurkuma

Kurkuma (*Curcuma longa* L.) je tropska biljka čije se izvorno podrijetlo ne zna u potpunosti. Kao što je i ranije spomenuto, pretpostavlja se kako je prvi put donesena selidbom plemena iz drevnih regija na području Kine tj. današnjeg Vijatnama (Stevens 1920.).

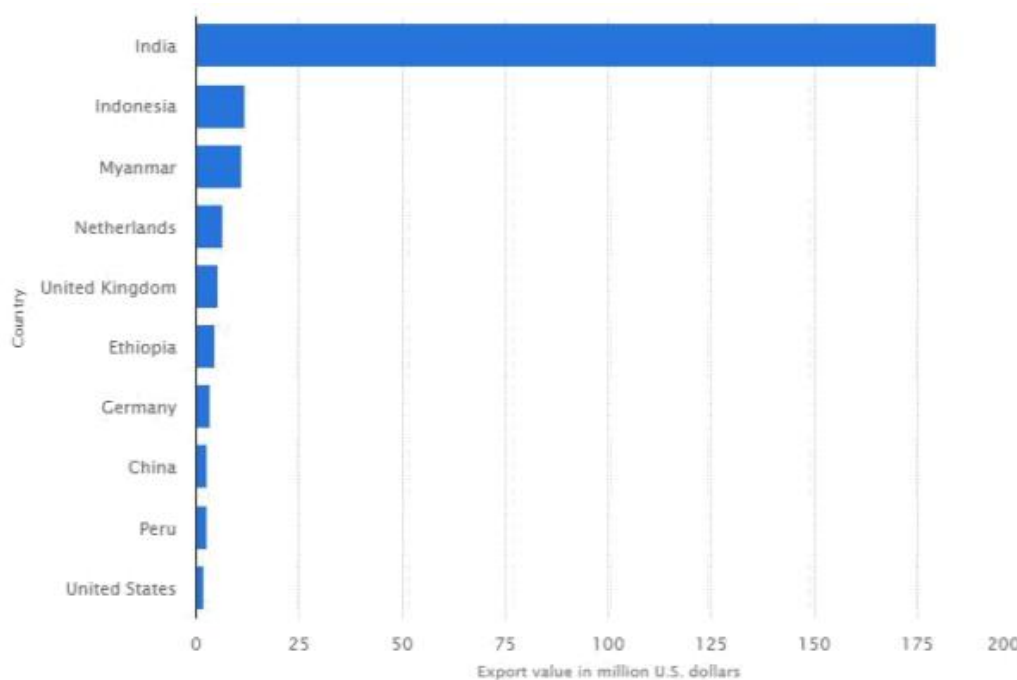
Osim toga pretpostavlja se kako su kurkumu u Indiju donjeli budistički monarsi s kojima je do obale stigla iz Kine čak u 700. godini te 100 godina poslije do istočne Afrike, a 500 kasnije u zapadnu Afriku. U njeno širenje bili su uključeni i arapski trgovci koji su je donjeli na europski kontinent u 13. stoljeću (Mehta i sur. 1980.).

„Prvi istraživači koji su otišli u potragu za oba začina bili su Arapi, a zapravo je morski put bio tajna sve dok ga Europljani nisu otkrili prilikom iskrcavanjem Vasca da Game u Indiji. Točno mjesto u Indiji gdje je nastala kurkuma još nije istraženo, ali svi dostupni podaci ukazuju na njezino podrijetlo u zapadnoj i južnoj Indiji. Kurkuma se u Indiji koristi već više od 5000 godina. Marco Polo je to opisao 1280. u svojim putopisnim memoarima o Kini.“ (Ishita i sur 2004.).

Sam Marco Polo je tokom svojih legendarnih putovanja u Indiji putem svile toliko bio impresioniran kurkumom da ju je spomenuo kao povrće koje je posjedovalo sva svojstva slična šafranu, no nije bio šafran (Parry 1969.). Indija je ta koja ima preko 80% svjetske proizvodnje kurkume. Ona predstavlja najvećeg proizvođača, potrošača i izvoznika (Ishita i sur 2004.). Indijska se kurkuma smatra najboljom na svijetu zbog svoje visoke kvalitete i bioaktivnog kurkumina kojeg sadrži (Ishita i sur. 2004.).

U Indiji je najznačajnija proizvodnja kurkume u pokrajini Andhra Pradesh. Ondje se proizvodnja odvija na čak 64100 hektara, što znači da se proizvede 346400 tona kurkume. Ostale pokrajine koje imaju veliku ulogu pri proizvodnji kurkume su svakako Orissa, Tamil Nadu, Bengal, Karnataka i Maharashtra (Ravindran 2007.). Godišnje proizvodnje kurkume za 2003. godinu u Indiji su iznosile otprilike 635950 tona na površini od 175190 hektara što je 5,5 % odnosno, točnije 20,6 % proizvodnje sveukupne količine začina, ali i površine u Indiji u 2003. godini (Ravindran i sur. 2007.).

Osim svega navedenog Indija predstavlja i najvećeg izvoznika kurkume u svijetu jer izvozi u preko sto zemalja svijeta. Kurkuma se uzgaja i u drugim dijelovima svijeta kao što je to primjerice Japan, Pakistan, Nepal i Kina, a najveći uvoznici kurkume su Japan i SAD (Ravindran 2007.). U Indiji se kurkuma uzgaja na 1200 metara nadmorske visine, a nerijetko se rotira sa rižom, bananama, pamukom ili šećernom trskom. Na slici 2.1. se prikazuje proizvodnja kurkume i jasno se vidi kako ona doseže vrijednost u iznosu od 179,54 miliona dolara godišnje.



Slika 2.1. Proizvodnja kurkume u svijetu

Izvor: statista, Food & Nutrition, Leading turmeric exporting countries worldwide in 2019(in million U.S. dollars) <https://www.statista.com/statistics/798287/main-turmeric-export-countries-worldwide/> - pristup 25.08.2021.

Kurkuma je posljednjih nekoliko godina pobudila veliko zanimanje zbog svojih prirodnih svojstava iako se s tom svrhom u medicini koristila duže od 4500 godina (Mehta i sur. 1980.). Arheološkim istraživanjima pronađene su posude u blizini New Delhi-ja koje datiraju iz perioda čak 2500 godina pr. n. e., na kojima su bili vidljivi ostaci kurkume, češnjaka i đumbira. Atharvaveda su najstariji zapisi o kurkumi koji

datiraju iz 6 000 pr. n. e. te Yajnavalkyasamhita od 4 000 pr. n. e. (Mehta i sur. 1980.).

Kurkuma se uzgaja zbog svog podzemnog korijena u kojem se akumuliraju suhe tvari na temelju kojih se na koncu i određuje prinos. S tim u skladu Mehta i sur. (1980.) navode da su pratili sadržaj kurkumina u listu i korijenu tokom različitih faza rasta kurkume, s tim da su započeli od stotog dana nakon sadnje pa sve do berbe. Oni tvrde da se sazrijevanjem kurkume sadržaj koji se nalazi u njenom listu smanjuje, dok se za razliku od toga u korijenu povećava, što u konačnici potiče spoznaju kako se kurkumin sintetizira u samom listu, a nakon toga se translocira u korijen (Mehta i sur. 1980.).

## **1.1. Primjena kurkume kroz povijest**

Kurkumin je poznat po svojim protuupalnim svojstvima i netoksičnom učinku na tijelo jer se pokazalo kroz istraživanja da on kao takav ima snažna antioksidativna svojstva koja dalje štite sve zdrave stanice od primjerice uzročnika raka, a pritom su posebno zaštićene stanice koje se nalaze u debelom crijevu (Wee i sur. 2011.).

Kurkuma može pomoći tijelu da samouništi stanice raka koje su teratogene, prije nego se one krenu širiti dalje po tijelu (Howells i sur. 2019.). Kurkuma isto tako može pomoći pri smanjenju kolesterola i sprječavanju raznih bolesti srca. Korijeni biljke nerijetko se koriste za jedan od najpopularnijih napitaka koji se zove *Dashamularishta*, pripravak koji se priprema od čak deset različitih vrsta korijena, koji ublažavaju umor i koji se koriste već tisućama godina. Cvjetovi biljke kurkume mogu se koristiti kao protuotrov protiv nametnika u želucu, a kod ljudi mogu zaliječiti spolne bolesti, žuticu, aspominje se i njena učinkovitost u borbi protiv mentalnih poremećaja (Hanai i Sugimoto 2009.).

Kurkuma je oko 500. godine p.n.e. postala važnim dijelom ayurvedske medicine. Ayurveda je tako postala drevnim indijskim sustavom prirodnog načina iscjeljivanja koji se i danas prakticira (Hanai i Sugimoto 2009). Ayurveda se prevodi u "znanost o životu" - ayur znači "život" i veda što znači "znanost ili znanje" (Wee i sur. 2011.).

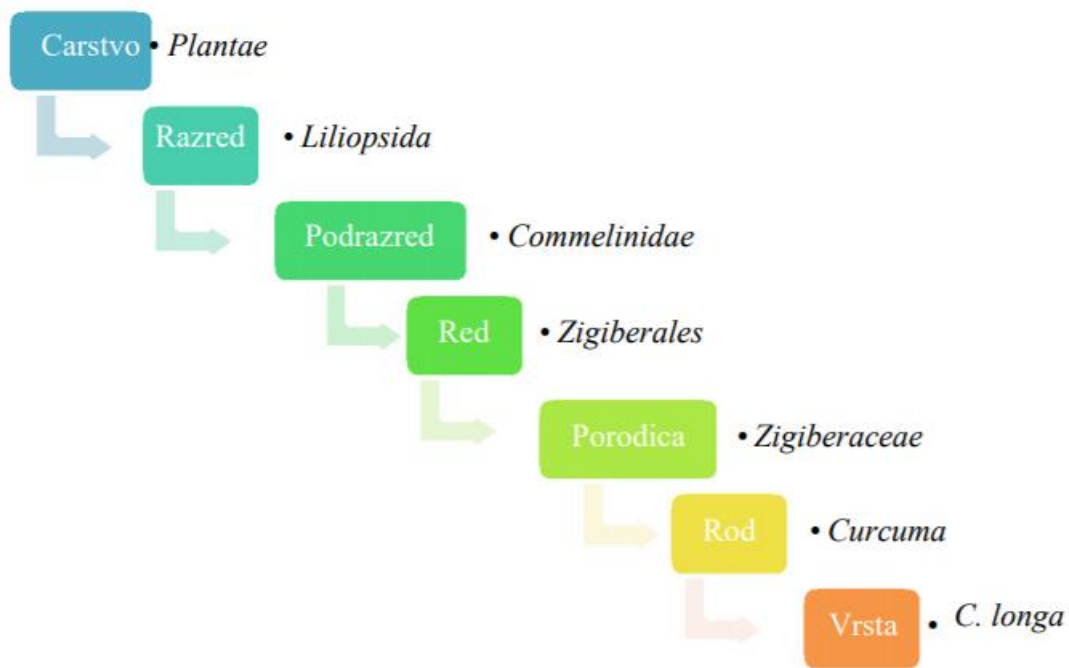
Sok kurkume može imati lijekovita svojstva pri cijeljenju rana ili modrica, tako tvrdi ayurvedska literatura. Indijska kultura uvelike pridaje na važnosti kurkume te osim što ju vidi kao lijekovitu, vidi ju i kao blagotvornu i svetu (Ammon i Wahl 1991.).

Kurkumin (diferuloylmetan), je osnovni sastojak kurkume koji je aktivan i koji se može dobiti od njenog suhog korijena. Ono što su neka istraživanja pokazala su rezultati u kojima kurkumin inhibira rast stanica karcinoma debelog crijeva u njegovom početnom stadiju, ali i u naprednom (Ishita i sur. 2004.). Isto tako dokazano je kako kurkumin sadrži antioksidativna svojstva te u konačnici sprječava i smanjuje učestalost ulceroznog kolitisa (Hanai i Sugimoto 2009.). U današnje suvremeno doba postoji veliki broj znanstvenih radova na temu terapijskih svojstava kurkume, njene pomoći kod upalnih procesa, probavnih smetnji, bolesti jetre i tome slično. Osim toga neka druga oboljenja kao što je to primjerice kožna bolest, dijabetes, trovanje, anemija, oticanje, čirevi ili problemi sa sinusima i gubitkom apetita, tumori ili nametnici u organizmu kurkuma također pokazuje lijekovita svojstva (Hanai i Sugimoto 2009.).

Kao začim kurkuma se prvi put pojavila u kuharici Hannah Glasse 1747. godine. Pojavila se kao začim koji je imao upečatljivu zlatno-narančastu boju, dok je pigment u samom začimu bio fluorescentni. Prije same uporabe podanek kurkume se mora kuhati ili pariti te se zatim treba osušiti na suncu kako bi se vlaga smanjila na 8 ili 10%. Tako osušeni podanci trebaju se polirati kako bi se mogla ukloniti gruba površina i kako bi se na kraju mogli samljeti. Dobiveni prah može zadržavati boju dulje vremensko razdoblje, međutim kako navodi Wee i sur. (2011.) okus se s vremenom ipak može izmijeniti.

## **1.2. Morfološka svojstva kurkume**

Kurkuma je biljka koja može izrasti do 1,5 metara visine. Sistematika kurkume prikazuje se na Slici 1.2.1.



Slika 1.2.1. Sistematika kurkume

Izvor: Nair K.P.P. (2013). The Agronomy and Economy of Turmeric and Ginger. The Invaluable Medicinal Spice Crops. Elsevier

Taksonomska istraživanja govore kako se najveća pozornost pri otkrivanju kurkume posvećuje identifikaciji vrsta koje potječu od kurkume koje su prisutne u Aziji i na području Indije. Vrste kurkume u južnoj Indiji su temeljno istražene, no i dalje postoji nedoumica prilikom klasificiranja vrste roda *Curcuma* jer se u obzir moraju uzeti sve njene međusobno različite varijacije.

U raznim istraživanjima taksonoma, započevši od Linnaeusa, Hookera, Rendlea, Watta, Valetona i Hutchinsona (Hooker 1894., Hutchinson 1934., Valetton 1918.), vidljive su brojne varijacije kurkume. Autor Rendle (1904.) uveo je podporodicu *Zingiberoideae* pod *Zingiberaceae* i opisao *Curcuma* pod rod *Hedychieae*, što je potvrdio i autor Hutchinson (1934.). Za Holtumovu (1950.) klasifikaciju porodice *Zingiberaceae* pretpostavljalo se da je do danas najrelevantnija, a on je u njoj podijelio porodicu na podporodice *Zingiberoideae* i *Costoideae*. Prema tome kurkuma pripada u porodicu *Zingiberoideae* i rodu *Curcuma*.

Postoje brojne vrste kurkume koje su ekonomski izuzetno bitne, a najvažnija od njih je *Curcuma longa*, koja je ujedno po svom komercijalnom nazivu poznata kao

kurkuma. Unatoč gospodarskoj i ekonomskoj važnosti, njen je rod slabo shvaćen kako botanički tako i kemijski. Osim *C. longa*, u rod spadaju i neke druge važne vrste za ekonomiju kao što je *C. aromatica*, koja se može koristiti u medicini ili u kozmetičkim proizvodima; *C. kwangsiensis*, *C. ochrorhiza*, *C. pierreana*, *C. zedoaria*, *C. caesia*, itd., koje se koriste u tradicionalnoj medicini naroda jugoistočne Azije; *C. alismatifolia*, *C. roscoeana*, itd., koje imaju hortikulturalnu važnost; *C. amada*, koja se koristi kao povrće u raznim kulinarskim pripravcima i salatama; i *C. zedoaria*, *C. malabarica*, *C. pseudomontana*, *C. montana*, *C. decipiens*, *C. angustifolia*, *C. aeruginosa*, itd., koje se upotrebljavaju u proizvodnji praha od korijena (Wee i sur. 2011.).

Korištenjem molekularnih i biokemijskih markera za odredbu raznolikosti i razvoja kurkume u posljednjih deset godina olakšalo se rasvjetljavanje taksonomskih odnosa, razvoja i genetske raznolikosti koja se javlja kod kurkume (Wee i sur. 2011.). Korijen kurkume koji se još naziva i rizom predstavlja podzemni dio biljke koji je sačinjen od debelog gomolja koji ima elipsoidni oblik s 5 do 8 centimetara dugim i 15 milimetara debelim izdancima na njegovom boku, koji mogu biti ili blago zaobljeni ili u potpunosti ravni. Korijen kurkume je izvana smeđe boje, dok je unutra po svom presjeku narančaste boje.

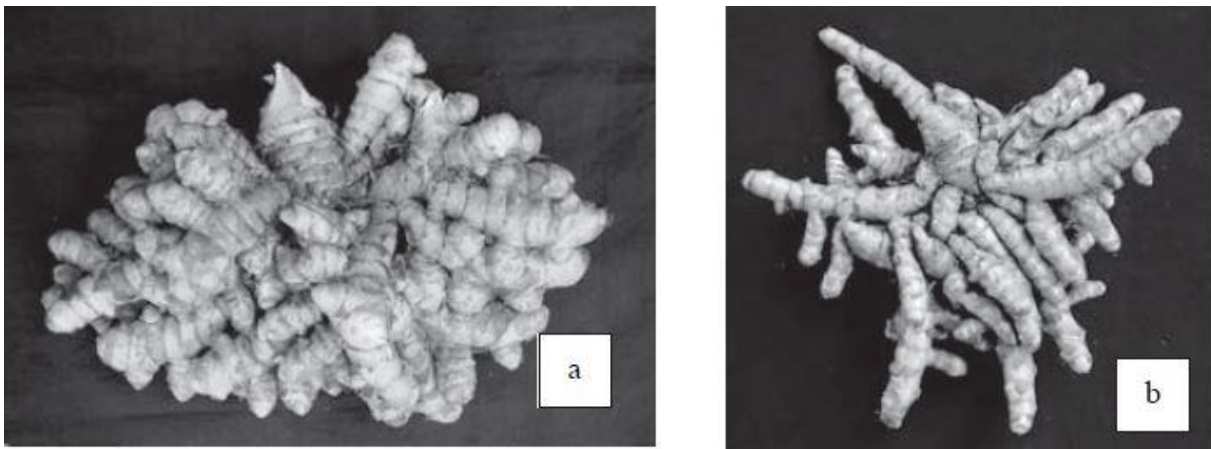
Kurkuma se može razmnožavati isključivo vegetativnim putem preko svoga korijena, ali ne i preko svoga sjemenja. Korijen kurkume se može pojaviti u oblicima cilindra koji imaju brojne spiralne dijelove po sebi (Raju i Shah 1975.).

Korijen koji se koristi za razmnožavanje kurkume sastoji se od gomolja ili od čitavog „prsta“. Iz korijena na koncu krenu izbijati grančice te se on počinje povećavati i tako postaje glavnim korijenom nove kurkume. Tokom rasta glavni korijen stvara bočne izdanke iz kojih onda ponovno rastu primarni izdanci koji se još mogu nazivati i „primarni prsti“ ili izdanci. Takav broj primarnih izdanaka varira između njih dva ili pet, ali ne više od toga. Osnovi izdanak može rasti u raznim smjerovima, a ponekad može doći do toga da raste sve do same površine tla, a da pritom ne stvara površinske izdanke nego se kod njega uočava pozitivan geotropizam (Raju i Shah 1975.).

Glavni izdanak ima mogućnost da se iz njega stvore sekundarni i tercijarni izdanci kod kojih je izražen dijageotropizam odnosno tzv. horizontalni rast ili plagiotropizam, kada biljka raste prema smjeru podražaja kojim je izložena (Remashree i sur. 2003.).



Kada prolazi svoju glavnu fazu zrelosti glavni korijen tada može sadržavati od sedam do dvanaest zadebljanja, dok je duljina internodija u rasponu od 0,3 do 0,6 centimetara. Na krajnjem dijelu korijen prvih nekoliko nodija je nešto dulje kako bi omogućili biljci da se gomolj ukorijeni. Osim njih duži su i internodiji primarnih i sekundarnih izdanaka te mogu narasti i do 2 centimentra. Autor Remashree i njegovi suradnici (2003.) izvijestili su o usporednoj anatomiji rizoma *C. longa*, *C. aromatica*, *C. amada* i *C. Zedoaria* te su zaključili kako su sve vrste međusobno slične prema svojim osnovnim anatomskim značajkama.



Slika 1.2.2. Dva tipa korijena kurkume

Izvor: Ravindran P. (2007). *Turmeric*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis. Str: 24.

Poslije korijena slijede listovi koji su karakteristični po svojoj veličini i duguljastom obliku koji je vidljiv na Slici 1.2.3. Listovi poprimaju tamno zelenu boju na svojoj gornjoj površini dok su s donje strane blijedo zelene boje. Izgled im je kopljast, a mogu izrasti iz kurkumine uspravne i tanke stabiljke koja je zelene boje.



Slika 1.2.3. a) bijeli cvijet kurkume b) listovi kurkume

Izvor: Ravindran P. (2007). *Turmeric*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis. Str: 19.

Listovi se smještaju naizmjenično u dva reda, te su kako je već spomenuto eliptičnog oblika što znači da su gore prema vrhu suženi. Oni mogu narasti između 80 i 115 centimetara, a najčešće narastu do 100 centimetara. List je širok u rasponu od 30 do 48 centimetara, a peteljke su mu tanke i proširene na kraćem dijelu. Listovi kurkume mogu izrasti ili iz glavnog gomolja ili iz njegovih bočnih izdanaka. Das i njegovi suradnici istražili su anatomiju lista raznih vrsta kurkume uključujući pritom o kurkumu *C.longa* (2004.), isto to su istražili i Jayasree i Sabu (2005.). Istraživanjima koja su provedena pomoću elektronskog mikroskopa (SEM) uočilo se da se na listovima kurkume pokazuje gusti sloj voska koji je nepravilno raspoređen preko epidermalnih stanica llista (Das i sur. 2004.). Stome imaju tetracitični tip s dugim porama koje se nalaze paralelno uz nervaturu samog lista kurkume. Stome su najčešće jasno izražene na donjim stranama listova (Jayasree i Sabu 2005.).

Cvijet kurkume je dvospolan i skupljen u gusti cvat koji raste u srednjem dijelu same biljke. Cvat ima šiljasti, cilindričan oblik i dug je od 10 do 15 centimetara te je širok u rasponu od 5 do 7 centimetara smješten je uz samu peteljku lista.

Brakteje cvijeta su raspoređene spiralno prema gustom sklopu što u konačnici samom cvijetu daje izled stošca. One su zbijenog kopljastog oblika i duge su od 5 do

6 centimetara te su široke oko 2,5 centimetara. Prve 3 do 7 i zadnje 5 do 10 brakteja su bez ikakvog cvijeta. Gornje brakteje su ujedno i sterilne, one su bijele boje sa ružičastim na samom vrhu. Brakteole imaju tanki, dugi, eliptičan oblik i duge su otprilike 3,5 centimetara. Cvjetovi kurkume otvaraju se jedan po jedan, a broj cvjetova po njenom cvatovima kreće se od 26 do 35 cvjetova (Sherlija i sur. 2001.). Kurkuma, kada se nalazi u svom prirodnom staništu cvate u kolovozu.

Sam cvat i cvatnja kurkume prvenstveno ovisi o podneblju na kojem je ona uzgajana te o vremenskim prilikama ili neprilikama koje ju zateknu. Kurkuma cvate između 109 i 155 dana, ovisno o samom okolišu i varijetetu. Kurkuma ima i sjemenje koje je tamno smeđe ili svijetlo smeđe boje. Postotak oplodnje biljke prvenstveno ovisi o kultivaru i od same biljke (Ravindran i sur. 2007.). Što se tiče pogleda prinosa kurkume i njene korelacijske povezanosti komponenti prinosa navodi se prema Natarajanu (1975.) da je najjača korelacijska povezanost određena između prinosa i duljine lista, širine lista i broja listova na biljci. Osim toga zabilježene su snažne korelacijske povezanosti između same visine biljke i njenog broja listova koji na njoj rastu (Mohanty 1999.). Autor George (1981.) naveo je značajnu i pozitivnu korelaciju među prinosima i duljini primarnih izdanaka. Osim njega autori Panja i sur. (2000.) naveli su pozitivnu korelacijsku povezanost između same visine biljke, broja njenih listova, broja primarnih korijena te broja i mase sekundarnog korijena.

### **1.3. Kurkuminoidi**

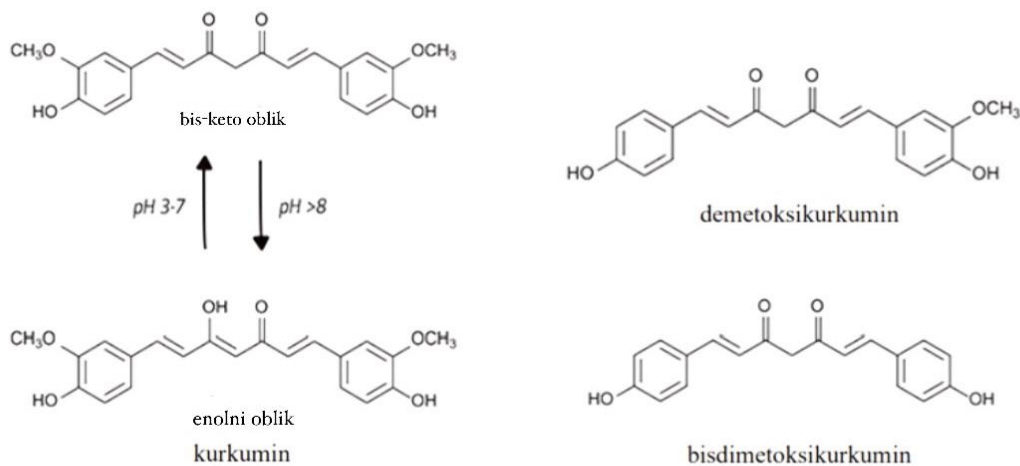
Rod kurkume poznatiji i kao *Curcuma L. (Zingiberaceae)* broji više od stotinu biljnih vrsta, među kojima je najpoznatija *Curcuma longa L.* Kao što je u prethodnim poglavljima rečeno to je biljka, višegodišnja, koja može narasti do 1,5 metara visine iz svog gomoljastog podanka.

Glavni podanak kurkume okruglastog je oblika te je dug 5 centimetara, a širok 3 centimetra. On ima vodoravne ožiljke od listova, a ispod glavnog podanka razvija korijenje koje je na mjestima zadebljano pa zbog toga poprima oblik cilindra. Podanak kurkume, kao što je već navedeno izvana je smečkasto žute boje dok je iznutra narančast ili čak crvenkastosmeđ (Goel i sur. 2009.).

Kurkumin podanak ima bioaktivne stanice koje su ujedno i fenolni spojevi poznati pod nazivom kurkuminoidi, a koji su zastupljeni sa 3 do 5%. oni korijenu daju specifičnu boju. Fenolni spojevi predstavljaju mješavinu tri dicinamoilmetanska derivata (Goel i sur. 2009.):

- kurkumin (1,6-hepta-dien-3,5-dion-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E,6E) ili diferuloilmetan, 70%,
- demetoksikurkumin (p-kumaroilferuloilmetan), 17%,
- bisdimemetoksikurkumin (di-p-kumaroilmetan), 3%.

Kurkumin se javlja u dva strukturna izomera koja su prikazana na slici 1.3.1., od kojih je keto tautomer zastupljeniji u nekim neutralnim ili kiselim uvjetima te u čvrstim fazama, dok je enolni tautomer zastupljeniji u lužnatim uvjetima (Goel i sur. 2009.).



Slika 1.3.1. Struktura kurkuminoida

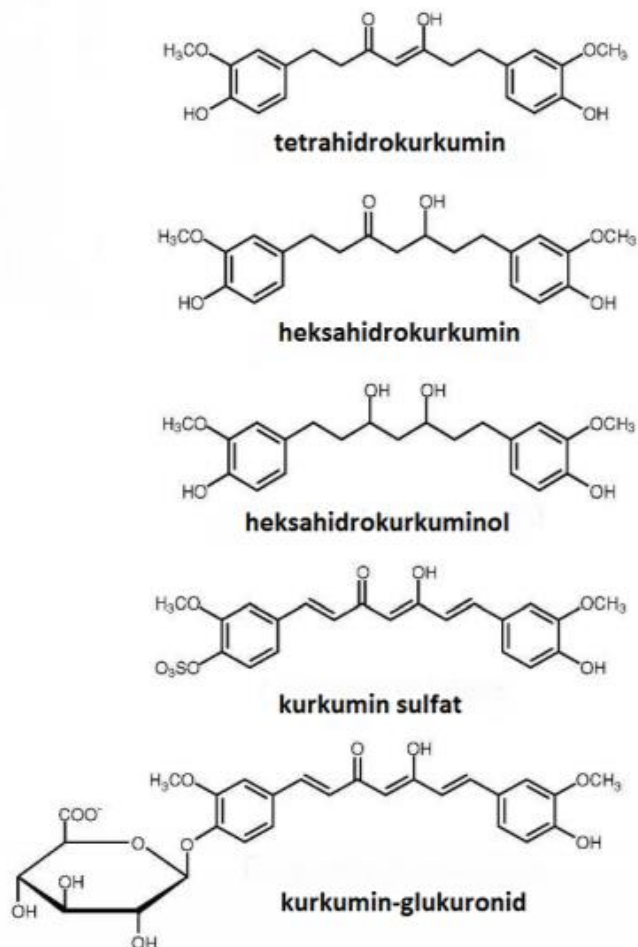
Izvor: Ravindran P. (2007). *Turmeric*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis. Str: 84.

Kurkumin se prvi put izolirao iz podanka kurkume godine 1815., a njegova se diferuloilmetanska struktura otkrila je 1910. godine. Ustanovilo se da kurkumin prisustvuje i u drugim vrstama roda *Curcuma*. Kurkumin se zbog svoje hidrofobnosti može topiti dimetilsulfoksidu, acetonu, etanolu i uljima (Goel i sur. 2007.). Maksimum njegove apsorpcije ima na 420 nm. „U kiselom mediju mijenja boju iz žute u crvenu. Kurkumin ima točku tališta na 183 °C, molekulsku formulu C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> te molarnu masu 368,37 g/mol. Postoji u enolnoj i β-diketonskoj formi. Kurkumin je u otopinama primarno prisutan u enolnoj formi, što je važno za njegovo svojstvo hvatanja slobodnih radikala. Iako se kurkumin smatra djelotvornijim od drugih analoga, to nije u potpunosti dokazano.“ (Goel i sur. 2007.). Rezultati ispitivanja pokazali su kako takva smjesa ima najbolje biološke učinke pa zato danas velika većina pripravaka sadrži 77% kurkumina, 18% demetoksikurkumina i 5% bisdemetoksikurkumina (Goel i sur. 2007.).

Nakon što se primjeni oralno kurkumin se dalje metabolizira u glukoronid i kurkumin sulfonat. Nakon sistemske primjene ili intraperitonealne, njegovi glavni metaboliti su tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin i heksahidrokurkuminol što se vidi na Slici 1.3.2.

Kurkuminoidi imaju:

- antiseptička djelovanja,
- analgetička djelovanja,
- protuupalna djelovanja,
- antioksidativna djelovanja,
- antimalarijska djelovanja,
- pokazuju i druge biološke učinke (Goel i sur. 2008.).



Slika 1.3.2. Metaboliti kurkumina

Izvor: Aggarwal B.B., Sundaram C., Malani N., Ichikawa H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol.* 595, 1-75

Posljednja tri desetljeća provela su se brojna istraživanja o kurkuminu kojima su ispitane razne biološke mete na koje on kao takav ima djelovanje. Ustanovilo se kako kurkumin ima učinak na razne transkripcijske faktore, citokine, faktore rasta, kinaze i druge enzime (Aggarwal i sur. 2007.). Kurkumin može suprimirati lipidnu peroksidaciju, povećavati intracelularnu ekspresiju glutationa, negativno regulirati EGF i suprimirati angiogenezu (Aggarwal i sur. 2007.). Najvažniji učinak kurkumina je njegov protuupalni učinak te je dokazano da kurkumin suprimira aktivaciju transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B, smanjuje ekspresiju COX-2 enzima uključenog u većinu upalnih procesa. Kurkumin ima utjecaj i na 5-LOX na način da inhibira njegovu ekspresiju te se veže za aktivno mjesto enzima. Uočio se i negativan učinak

regulacije čitavog niza molekulskih površinskih adhezijskih molekula te upalnih citokina (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) i kemokina (Aggarwal i sur. 2007.).

Kurkumin je uz sve dosad navedeno i snažan antioksidans što uvelike doprinosi njegovu protuupalnom učinku (Aggarwal i sur. 2007.). Kurkumin ima ograničenu medicinsku upotrebu jer ima lošu bioraspoloživost, slabu apsorpciju nakon oralne primjene, hidrofoban je pa se ne može davati intravenski, a čak ni nakon intraperitonealne primjene se ne zadržava dugo u tkivima. Stoga se razvijaju mnoge formulacije s ciljem poboljšanja njegove bioraspoloživosti (Goel i sur. 2008.). U podanku kurkume je osim samog kurkuminoida prisutno i eterično ulje koje se sastoji od seskviterpena, poput primjerice zingiberena (25%), kurkumola te  $\alpha$ - i  $\beta$ -turmerona. U podanku je u manjim količinama prisutan i polisaharid (arabinogalaktani i ukonani A-D), a isto tako podanak sadrži i ugljikohidrate, minerale ili proteine (Goel i sur. 2008.).

#### **1.4. Kurkuma u tradicionalnoj i suvremenoj medicini**

Korijen kurkume u Indijskom se narodu nerijetko koristi kao začin, a zbog svog izgleda i boje u Europi je nazvan indijskim šafranom. Kurkuma je poznata i po svojim drugim imenima kao što je primjerice ime Haridra (Sanskrit, Ayurveda), Jianghuang (kineski) i Kyoo ili Ukon (japanski). Osim što je kurkuma začin, ona može poslužiti i kao izvor pigmenata za izradu boje te se isto tako može koristiti za konzervaciju hrane zbog svojih antioksidativnih svojstava. Kurkuma se osim u samoj prehrani, može koristiti u medicini, ali i u kozmetičkoj industriji (Aggarwal i sur. 2007.).

Mnoge vrste kurkume tradicionalno se koriste zbog svojih ljekovitih svojstava. Zabilježeno je antifungalno, antibakterijsko i protuupalno djelovanje za vrste kao što su *C. longa*, *C. zedoaria*, *C. aromatic* i *C. amada* (Apisariyakul i sur. 1995, Yoshioka i sur. 1998, Negi i sur. 1999., Majumdar i sur. 2000.).

U tradicionalnoj medicini Ayurveda kurkuma se povezuje sa liječenjem raznih bolesti koje su vezane uz respiratorni sustav čovjeka poput astme, alergija, kašlja, sinusitisa, i tako dalje. Osim toga ona može liječiti i jetru, anoreksiju, reumatizam i dijabetičke rane (Aggarwal i sur. 2007.). U Ayurvedi kurkuma se već dugi niz godina primjenjuje

u liječenju artritisa zbog svog protuupalnog djelovanja, isto tako poznata je i kao lijek koji pomaže pri zacijeljivanju rana (Aggarwal i sur. 2007.).

U Ayurvedi i Siddha medicini, kurkuma i njena pasta koriste se pri izlječivanju čireva ili svraba. Kurukuma je našla široku primjenu u tradicionalnoj kineskoj medicini. Dva su načina konzumacije kurkume koji se primjenjuju u Kini i Japanu, a to su ili oralno ili topikalno kao vodeni dekokt. Prema narodnoj kineskoj medicini, kurkuma služi za liječenje stanja koja izazivaju bol u bubrezima i abdomenu te amenoreje (Aggarwal 2007.).

U hinduističkoj medicini kurkuma se koristi za liječenje uganuća ili nateknuća upravo iz razloga svojih protuupalnih djelovanja (Goel i sur. 2008.). Kurkuma se prema nekim istraživanjima treba primjenjivati u dozama od 1,5 do 3 grama odgovarajućeg ekstrakta. Koristi se oralnim ili topikalnim pripravcima. Korijen se može koristiti u obliku praška bilo u kapsulama ili za pripremu otopina, može se koristiti i kao pasta, mast, ulje, etanolni ili vodeni ekstrakt. Kada se koristi u većim dozama tada se mogu razviti neželjeni gastrointestinalni učinci (Goel i sur. 2008.).

Kurkuma se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće ili za vrijeme dojenja odnosno laktacije zbog emenagognog i stimulativnog učinka na uterus (Goel i sur. 2008.). Osim toga ne bi ju smjele koristiti osobe koje imaju žučni kamenac ili opstrukciju žučovoda, isto tako ne smije se koristiti u slučaju velike osjetljivosti na kurkumin ili neke druge prisutne sastojke. Kod pacijenata koji koriste više lijekova mora se uzeti u obzir djelovanje na supstrate CYP2D6 enzima zbog mogućeg nastanka potencijalnih interakcija (Goel i sur. 2008.). Osim kurkuminoida, farmakološki se koristi i aktivno je i eterično ulje kurkume. Naime, to ulje djeluje kao svojevrsni koleretik, stomahik i karminativ. Indiciran je kod slabe probave, nadutosti ili umora i malaksalosti osobe. Primjenjuje se *per os*, ali je nužno koristiti ga uz oprez pri doziranju jer sadrži ketone (Marković 2005.).



## 2. Antibakterijsko, antiviralno i antifungalno djelovanje kurkumina biljke *Curcuma longa*

Kurkuma (*Curcuma longa*) koristi se kao začin, konzervans, bojilo i ima širok raspon ljekovitih i farmakoloških primjena. Pokazuje protuupalno, anti-HIV, anti-bakterijsko, antioksidativno, nematocidno, anti-parazitsko, antispazmidično i antikancerogeno djelovanje. Snažan je čistač oksidativnog stresa prouzrokovanog reaktivnim oblikom kisika (ROS) uključujući superoksidni anion, hidroksilni radikal, singletni kisik, peroksinitrit i dušikov oksid. Inhibitor je ROS generiranih enzima, ciklooksigenazu i lipoksigenazu i ima aktivnu ulogu u inhibiciji COX-I i COX- II enzima koji su uključeni u upalnu reakciju. Ekstrakt kurkume štiti lipide, hemoglobin i crvenu boju krvnih stanica iz peroksidacije lipida. Sprječava oksidativna oštećenja i inhibira vezanje na štetne metabolite u DNK. Studije koje procjenjuju sigurnost upućuju da se kurkuma vrlo dobro tolerira pri visokim dozama (0,5 do 1,5 gram na dan) bez toksičnih učinaka (Arujo i Leon 2001.).

Kurkuma je popularna namirnica biljnog podrijetla, bogata raznim fitokemikalijama te kao takva ima priznata brojna svojstva. Autorica Šic Žlabur i suradnici (2021.) istraživali su antioksidativna i antimikrobna djelovanja začina, a među njima i kurkume. Istražili su vodene ekstrakte zelenim metodama ekstrakcije. Zaključuju da sve različite koncentracije ekstrakata začina nisu bile dovoljne za potpunu inhibicije patogenih sojeva bakterija uključenih u njihovu studiju; međutim, samo ekstrakt češnjaka je kod njih utjecao na rast i broj kolonija kliničkog patogena *L. Monocytogenes*, dok primjerice ekstrakt kurkume nije imao utjecaja na spomenutu bakteriju. Ono što autori naglašavaju je da je korištenje ultrazvuka potencijalno usporilo rast patogenih bakterijskih kolonija, pa smatraju kako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj ultrazvučnog načina ekstrakcije začina prilikom pokušaja inhibicije bakterija djelovanjem kurkume i ostalih začina (Šic Žlabur i sur. 2021.).

Kurkuma sadrži 3-6 % polifenolnih spojeva, zajedno poznatih kao kurkuminoidi, koji su mješavina kurkumina, demetoksikurkumina i bisdemetoksikurkumina. Kurkuminoidi su glavne komponente odgovorne za različita biološka djelovanja. Čisti kurkumin ima jaču aktivnost uklanjanja superoksidnih

aniona od demetoksikurkumina ili bisdemetoksikurkumina. Kurkumin djeluje kao prooksidans u prisutnosti prijelaza metalnih iona (Cu i Fe) i snažan je bioprotektant s potencijalno širokim rasponom terapijskih primjena (Arujo i Leon 2001.).

Jedna od glavnih značajki kurkumina je to što je odgovoran za različita biološka djelovanja. Koristi se protiv parazita, antispazmodično, pokazao je i antiparazitsko i protuupalno djelovanje oralnom primjenom na životinjskim modelima (Araujo i Leon 2001., Davis i sur. 2007., Thangapazham i sur. 2007.).

Kurkuma se stoljećima koristi kao konzervans iz prirode u samoj proizvodnji hrane pa nije neobično da su istraživanja pokazala kako sam kurkumin odnosno pigment iz kurkume ima antibakterijska, antivirusna i antifugalna svojstva (Araujo i Leon 2001.).

Istraživanje objavljeno 2015. godine upućuje na utjecaj kurkumina na četiri poznate bakterije koje kod ljudi uzrokuju bolesti (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*). Istraživanjem je pokazano kako kurkumin može oštetiti zaštitnu vanjsku ovojnicu bakterija, čineći ju tako propusnom za sve potencijalno štetne tvari iz okoliša koje tada mogu prodrijeti u bakteriju pri čemu dolazi do lize stanica (Tyagi i sur. 2015.).

Bakterije mogu razviti otpornost na antibiotike formirajući kompleksnu zajednicu u kojoj više različitih bakterijskih vrsta na neki način surađuju i štite jedna drugu, a osim toga zaštićene su vanjskom ovojnicom od okolišnih faktora. Takva karakteristična formacija se naziva biofilm (Tyagi i sur. 2015.). Osim navedenog, istraživanjem je dokazano kako je odgovarajući antibiotik zajedno s kurkuminom imao jača antibakterijska svojstva od samog antibiotika, a ovo je ispitano na više od šezdeset različitih vrsta bakterijskog biofilma. Nakon provedenog istraživanja autori su zaključili kako kurkumin skupa sa antibioticima ima sinergijski odnos kojim povećavaju djelovanja obje supstance pa se tako kurkumin nerijetko preporuča od strane doktora kao potporna terapija uz samu terapiju antibioticima (Tyagi i sur. 2015.).

Jedno od brojnih istraživanja kurkumina i utjecaj koji on može imati na viruse je objavljeno 2010. godine gdje se spoznaje kako kurkumin u laboratorijskim uvjetima može uspješno uništavati viruse svinjske gripe tipa H1N1 (Naz i sur. 2010.).

Humani papiloma virus (HPV) predstavlja naziv za čitavu grupu virusa koji mogu inficirati kožu ili sluznicu. Infekcija određenim tipovima virusa (najčešće su to HPV tipa 16 i 18) može rezultirati pojavom i razvojem karcinoma vrata grlića maternice kod žena, ali i do karcinoma kod muškaraca jer HPV može proizvesti onkoproteine ("loše" bjelančevine) koji narušavaju imunološki sustav i normalno odumiranje stanica pa na taj način dolazi do oštećenja koje u konačnici može napredovati do karcinoma (Abidi i sur. 2014.). Kurkumin je u laboratorijskom istraživanju 2006. godine pokazao antitumorsko djelovanje inhibirajući proizvodnju "loših" bjelančevina kod HPV-a tipa 16 i 18 (Abidi i sur. 2014.).

Ispitivanjem djelovanja kurkumina na 14 različitih sojeva *Candida*, utvrđeno je njegovo antigungalno djelovanje. To je posebno važno kod liječenja probavnih smetnji, kožnih infekcija ili vaginalne kandidijaze koje uzrokuje *Candida albicans* (Abidi i sur. 2014.).

No prava moć kurkumina može se spoznati u činjenici kako kurkumin može pospješiti modulaciju imunološkog sustava. Tako se 2007. godine dokazalo kako kurkumin može imati utjecaj na rast stanica imunološkog sustava te može poticati proizvodnju i aktivaciju T stanica koje su poznati borci u sklopu ljudskog tijela te B stanica i makrofaga (Ushimaru i sur. 2007.).

## **2.1. Antibakterijsko djelovanje kurkumina**

Kontinuiranom evolucijom bakterijske rezistencije do danas dostupni antibiotici pokazuju sve učestaliju nedostatnost u liječenju i inhibiciji bakterija. Globalno, biljni ekstrakti su pokazali vrlo obećavajući sinergizam sa antibakterijskim, antiviralnim i antifungalnom vrstom lijekova.

Upravo iz tog razloga u novije doba sve je više istraživanja usmjereno na pronalazak antibakterijskih spojeva u biljkama. *C. longa* se naširoko koristi kao začim i bojilo, a dobro je poznata po svojim ljekovitim svojstvima (Luthra i sur. 2001.).

Autori Naz i suradnici proučavali su sirove ekstrakte kurkumina i eterično ulje sorte *Curcuma longa* i njihovo antibakterijsko djelovanje protiv 4 bakterijska soja, odnosno

- *Bacillus subtilis*,
- *Bacillus macerans*,
- *Bacillus licheniformis*,
- *Azotobacter*

Njihovo istraživanje su odnosi na metode difuzije na agarnoj podlozi. Etanol se koristio za ekstrakciju kurkumina. Eterično ulje je ekstrahirano hidrodestilacijom i razrijeđeno u metanolu metodom serijskog razrjeđivanja. I kurkumin i ulje pokazali su zonu inhibicije protiv svih testiranih sojeva bakterija. Među sve tri sorte kurkume, sorta *Kasur* imala je najveći inhibitorski učinak na rast svih testiranih sojeva bakterija u usporedbi s *Faisalabadom* i *Bannu* sortama. Od svih bakterijskih sojeva *B. subtilis* pokazao je najveću inhibiranost na kurkumu, ekstrakt kurkumina i ulja. Vrijednost MIC (Minimum inhibitory zone) za različite sojeve i sorte bila je u rasponu od 3,0 do 20,6 mm u promjeru (Naz 2010.).

U njihovom provedenom istraživanju za ekstrakciju kurkuminoida korišten je Soxhletov aparat. Kurkuminoid je ekstrahirano Soxhletovim aparatom. Biljka odnosno materijal je izrezan na male komade i stavljen u ekstrakcijski naprstak. Odmjerena je količina stavljena u komoru za ekstrakciju koja je suspendirana iznad tikvice koja sadrži etanol kao otapalo ispod kondenzatora. Tikvica je zagrijana i etanol je ispario te je premješten u kondenzator gdje se sakupljao u komoru koja sadrži biljni materijal. Ekstrakcijska komora je projektirana tako da kada otapalo koje okružuje uzorak premaši određnu razinu i prelije se tada ponovno curi natrag u tikvicu za vrenje. Na kraju postupak ekstrakcije, tikvica koja sadrži ekstrakt etanola je uklonjena, a etanol ispari pomoću rotacijskog isparivača. Mjeri se težina ekstrakta te je izračunat postotak prinosa biljnog materijala (Naz i sur. 2010.).

Antibakterijsko djelovanje ispitano je pomoću agar difuzijske metode ( Mukherjee i sur. 1995.). Različite koncentracije kurkume i kurkumina i ulja pripremljeni su u etanolu, odnosno metanolu korištenjem serijske metode razrjeđenja. Testirani organizmi su dodani odgovarajući medij miješanjem 0,1 ml 24 h svježih kultura sa 35 ml sterilnog rastopljenog agara u sterilnu Petrijevu posudu. Nakon stvrdnjavanja napravljene su četiri jažice promjera 7 mm pomoću sterilne bušilice. Jažice su napunjene s 0,1 ml ekstrakta uzorka. Ploče za antibakterijsko ispitivanje bile su inkubirane na 37 °C 24 sata. Promjer zona inhibicije oko svakog uzet je kao mjera

antibakterijskog djelovanja. Svaki eksperiment je ponovljen tri puta i zabilježen je srednji promjer zone inhibicije (Naz i sur. 2010.).

Ekstrakti i ulje koji pokazuju antibakterijsko djelovanje u testu na agaru bili su dalje MIC testirani (Jones i sur. 1985.). Za određivanje MIC-a pripravljena su serijska razrjeđenja ekstrakata i ulja čija se koncentracija kretala od 4 do 28 mg/ml. Vrijednosti MIC-a tumačene su kao najveće razrjeđivanje (najniža koncentracija) uzorka, koja je pokazala čistu zonu. Svi testovi izvedeni su u tri neovisna ponavljanja. MIC *Kasur* kurkumina pokazao je da su *B. subtilis*, *B. macerans*, *B.licheniformis* i *Azotobacter* inhibirani u svim primjenjenim koncentracijama, a također i ulje *Kasur* učinkovito je protiv svih ispitivanih sojeva, dok je *B. licheniformis* bio otporan samo na niže koncentracije koja se kretala od 4 do 10 mg/ml. Kasurski kurkumin pokazao je snažniju inhibiciju prilikom MIC testiranja protiv *B. subtilis* u usporedbi sa svim drugim ispitivanim organizmima i njegovom zonom inhibicije u rasponu od 4,5 do 20,6 mm.

Sorta *Faisalabad* pokazala je antibakterijsko djelovanje protiv svih ispitanih mikroorganizama i njegov kurkumin pokazao je veću inhibiciju od ulja. *Faisalabad* kurkumin je imao veću zonu inhibicije protiv *B. subtilis* (12,2 mm), a slijedi *B. Licheniformis* (8,1 mm) , *B. macerans* (7,6 mm) i *Azotobacter* (7,1 mm).

*Bannu* kurkumin i ulje također su bili učinkoviti protiv testiranih mikroorganizama pri većim koncentracijama. Kurkumin je imao veću inhibiciju u odnosu na *B. subtilis* (7,0 mm) i nižu protiv *Azotobacteria* (5,3 mm).

Iz rezultata je vidljivo da je *B.subtilis* bio najosjetljiviji na ekstrakt kurkumina i ulja *C. longa*. Autor Wilson i sur. (2005.) izvijestili su da antibakterijsko djelovanje ekstrakta pomoću etanola *C. Zedoaria* (0,15 mg/ml) i *C. malabarica* (0,94 mg/ml) pokazuju veću inhibiciju protiv *B. subtilisi*. Njihovi ekstrakti bili su učinkoviti samo pri većoj koncentraciji od 3,75 mg/ml. Obje vrste kurkume inhibirale su rast *B. subtilis* sa promjerom rasta od 8,0 mm.

Na temelju ovih rezultata može se zaključiti da su kurkumin i ulje ekstrahirano iz njega pokazali antibakterijsko djelovanje na sve ispitane mikroorganizme te da su imali veliku inhibiciju protiv *B. subtilis*. Različiti stupnjevi osjetljivosti bakterijskih testnih organizama mogu se pripisati i intrizičnošću samih mikroorganizama. Sorta *Kasur* je najuspješnija u inhibiciji ispitivanih mikroorganizama, sa radnom koncentracijom od 4 do 28 mg/ml i Sorta *Faisalabad* je pokazala bolju inhibitornu

učinkovitost protiv rasta ispitivanih mikroorganizama u odnosu na sortu kurkume *Bannu* (Naz i sur. 2010.).

Autori Maeda i sur. (2016.) ispitali su antibakterijsko djelovanje kurkume i kurkumina na parodontopatske bakterije, a posebno su istražili *Porphyromonas gingivalis*.

Glavni uzroci gubitka zuba su upalne bolesti uzrokovane parodontopatskim bakterijama u usnoj šupljini. Među njima, je i *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* i *Tannerella* koje su ključne za progresiju paradontitisa.

Bakterijski sojevi *P. gingivalis* ATCC33277, *Prevotella intermedia* ATCC49046, *F. nucleatum* ATCC23726, *A. actino-mycetemcomitans* ATCC29522 i 29523, *T. denticola* ATCC33520, i *S. gordonii* G9B čuvali su se kao zamrznute zalihe u laboratoriju. Antibakterijsko djelovanje kurkumina protiv parodontopatske bakterije rezultirao je time da je kurkumin značajno inhibirao rast testirane bakterije, s izuzetkom *A. actinomycetemcomitans*. MIC kurkumina protiv ispitane bakterije iznosio je 10 do 15 mg/mL. Slični rezultati su dobiveni za *P. intermedia*, *F. nucleatum* i *T. denticola*. Više od 10 mg/ml kurkumina potpuno inhibira rast ovih parodontopatskih bakterijaterija. Nasuprot tome, nije uspio pokazati značajne učinke protiv dva soja *A. actinomycetemcomitans*, ATCC29522 i 29523, čak i pri koncentraciji od 100 mg/ml (Maeda 2016.).

Kurkumin je inhibirao rast različitih odontopatskih bakterija, među njima i *P. gingivalis*. Štoviše, kurkumin je potisnuo *P. gingivalis* homotipski i *P. gingivalis* – *S. gordonii* forma biofilma gordonitisa (sposobne za stvaranje biofilma u usnoj šupljini). Iako su potrebne dodatne kliničke studije, kurkumin se može smatrati kao snažno sredstvo za prevenciju paradontnih bolesti.

Kumulativni nalazi ukazuju na to da kurkumin ima široke spektre antibakterijskog djelovanja te da ima sinergijske učinke s drugim antibioticima u kombiniranoj terapiji *in vitro*. Dok je poznato da kurkumin posjeduje farmakološke učinke pri relativno niskim dozama, nekoliko je studija ukazalo na citotoksičnost kurkumina. Prva studija koja je pokazala da je kurkumin toksičan bila je studija Arrghija i suradnika u kojoj su pokazali da je kurkuma rezultirala u indukciji kromosomskih aberacija u testiranoj stanici linije koje počinju primjene kurkume u koncentraciji od 10 g/mL. I druge su studije pokazale toksični učinak kurkumina uglavnom na oštećenje DNK i kromosomske aberacije. (Liew i sur. 2016.).

Kurkumin je pokazao snažno antibakterijsko djelovanje i druga farmakološka djelovanja u posljednjih 50 godina. Kurkumin je globalno plasiran kao dodatak zdravlju uglavnom zbog svojih antioksidativnih i protuupalnih svojstava.

Park i Jea-Won (2019.) proveli su istraživanje u kojem su željeli dokazati antibakterijski utjecaj kurkume protiv bakterije *Listeria monocytogenes*. Ciljevi njihova istraživanja bili su da utvrde vezu između antibakterijskog učinka kombinacije X-zraka i kurkumina protiv *Listeria monocytogenes* koja se nalazila na siru. Uporaba kombinacije X-zraka (0,4 kGy) i kurkumina (0,5 mg/L) rezultirala je smanjenjem broja stanica *L. monocytogenes* za 3,65 log CFU/g. Sinergijsko smanjenje broja stanica za *L. monocytogenes* u skupini s kombiniranim tretmanom bio je 0,92 log. Kombinacija X-zraka i kurkumina uključuje pojačanu proizvodnju unutar staničnog kisika u bakterijskim stanicama i oštećenje bakterijske stanične membrane. Međutim, skupina za kombinirano liječenje nije pokazala unutar staničnu inaktivaciju enzima. Nije bilo značajne ( $P > 0,05$ ) razlike u boji, teksturi i osjetilnim atributima sira između kombinirane obrade sa X-zrakama i kurkuminom i kontrolne skupine. Dobiveni rezultati pokazuju da je kombinirano liječenje rendgenskim zrakama i kurkuminom potencijalna alternativna strategija za inaktiviranje bakterije *L. monocytogenes* na gotovim prehrambenim proizvodima bez utjecaja na njihovu kvalitetu, okus ili boju (Park i Jea-Won 2019.).

Thongson i suradnici (2005.) također su proveli istraživanje u kojem su utvrđivali antibakterijski učinak kurkume. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi potencijalno antibakterijsko djelovanje ekstrakata i eteričnih ulja začina s Tajlanda protiv patogenih bakterija koje se prenose hranom. *Curcuma longa* testirana je protiv pet sojeva *Listeria monocytogenes* i četiri soja *Salmonella enterica* ssp. *enterica* serovar Typhimurium DT104. Antibakterijska aktivnost ispitana je na mikrobiološkoj podlozi primjenom testa razrjeđivanja agara i uzorka iz prehrane (sok od jabuke), te se pratio rast bakterija u određenom vremenskom periodu. Zaključuju da vodeni ekstrakt kurkume nije imao učinka na inhibiciju *L. monocytogenes*. Slično, 50 % etanolni ekstrakt kurkume nije pokazao inhibitorni učinak.. Komercijalna eterična ulja kurkume inhibirala su sve *L. monocytogenes* pri 0,6 odnosno 10 %.

Antibakterijsko istraživanje iz 2013. godine autora Mun i suradnika je analiziralo utjecaja kurkume na rast MRSA-e. *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA) se tada širio među zaraženim pacijentima, a infekcijske stope rastu alarmantnom brzinom. Nadalje, povećana rezistencija na antibiotike rezultirala je ozbiljnim izazovima u liječenju zaraznih bolesti u svijetu. Pod pritiskom izloženosti antibioticima, mikroorganizmi evoluiraju kako bi preživjeli protiv novih uvjeta nametnutih terapijom.

Kurkumin (CCM), prirodni polifenolni flavonoid izoliran iz rizoma biljke, *Curcuma longa* Linné pokazao je da posjeduje mnoge korisne biološke aktivnosti u borbi protiv bolnički uzorkovanih bakterijskih infekcija. Cilj ove studije bio je istražiti sinergijski učinak kurkumina i antibiotika, kao i za određivanje antibakterijskog djelovanja CCM-a protiv specifičnih sojeva MRSA. Antibakterijsko djelovanje CCM-a procijenjeno je metodom MIC (izračunavanjem minimalne inhibitorne koncentracije). Antibakterijska aktivnost kurkumina uočena je protiv svih ispitivanih sojeva. Kurkumin se pokazao učinkovitim protiv 10 sojeva *S. aureus* u rasponu od 125 do 250 g/ml. Ova studija sugerira da je kurkumin imao utjecaj na smanjeni broj bakterija, isto tako testirano je i nekoliko učinaka antibiotika osobito Oksitetraciklina, Antimikrobnih peptida, Ciprofloksacina i Norfloksacina te kurkumina u kombinaciji uz antibiotike. Zaključuju da postoji potencijalno uspješna kombinacija kurkumina i antibiotika protiv MRSA infekcije (Mun i sur. 2013.).

## **2.2. Antiviralno djelovanje kurkumina**

Bolesti i infekcije uzrokovane virusima iznimno su rekurentne i teško ih je tretirati budući da se najčešće liječe koleteralno uzrokovane štete u organizmu, što predstavlja visok financijski izazov. (Lemoine i sur. 2013., Tomei i sur. 2005.). Također, već postojeće terapije i načini liječenja nisu u svim slučajevima prihvatljivi niti djelotvorni (De Clercq 2002.). Shodno problematici, nastoje se pronaći alternativna rješenja te iz tog razloga znanstvenici vide veliki potencijal u biljkama i biljnim derivatima. Derivat kurkumin, koji pored antibakterijskog, antikancerogenog, antifungicidnog i dr. ima i antiviralno djelovanje (Jassim i sur. 2003., Zorofchian Moghadamtousi i sur. 2013., Dairaku i sur. 2010.).



Veliki broj *in vitro* i *in vivo* istraživanja je ukazao da kurkumin ima potencijalni učinak protiv širokog spektra različitih infekcija. Dokazano je da može suzbiti mnoge infekcije i aktivnost nekoliko ljudskih virusa kao što su humani citomegalovirus (CMV) (Lv i sur. 2014.) i hepatitis C (Pechaur 2014.).

Biokonjugati kurkumina kao što su di-O-triptofanilfenilalanin kurkumin, di-O-dekanoil kurkumin, di-O-pamitoil kurkumin, di-O bis- ( $\gamma$ ,  $\gamma$ ) folil kurkumin, C4-etil-O- $\gamma$ -folil kurkumin, i 4-O-etil-O- $\gamma$ -folil kurkumin djeluju protiv raznih virusa uključujući virus parainfluence tipa 3 (PIV-3), zaraznog peritonitisa mačaka (FIPV), vezikularnog stomatitisa (VSV), herpes simpleks virusa (HSV), respiratornog sincicijskog virusa (RSV) što je utvrđeno MTT (Test redukcije tetrazolijumom) testom (Singh i sur. 2010.).

Virus humane imunodeficijencije (HIV) pripada podgrupi retrovirusa, a infekcija tim virusom uzrokuje uništavanje imunoloških stanica što onda ima za posljedicu slabljenje čitavog imunološkog sustava te veći rizik od zaraze drugim bolestima koje napadaju oslabljeni organizam. Najrazvijeniji, a ujedno i najgori za čovjeka, stupanj HIV-a je SIDA (AIDS) kojem treba oko dvije do dvije i pol godine da se razvije (Granich i sur. 2009.). HIV se može pojaviti u dva oblika od kojih je jedan virulentniji, a to je HIV tipa 1 te manje virulantan HIV tipa 2 (Gilbert i sur. 2003.).

Kurkumin je poznat i kao inhibitor rasta virusa. Zahvaljujući tom svojstvu, glavni je sastojak Basant kreme (poliherbalna krema, udio kurkumina je 95%) koja preventira da HIV-1(IIIB) dospije u HeLa P4-CCR5 stanice (Talwar i sur. 2008.).

Osim toga, klinička ispitivanja su pokazala da ispiranje rana, pacijenata oboljelih od SIDA-e, čistim tekućim sapunom s dodatkom 0,5%-tne otopine etanola s kurkumom, smanjuje iritabilnost i svrab te zacjeljuje rane u vremenskom periodu od dva tjedna (Ungphaiboon i sur. 2005.).

Mnoge studije su pokazale kako je kurkumin potencijalni inhibitor proteaze (Hasima i sur. 2014., Rudrappa i sur. 2008., Tan i sur. 2012.). On inhibira HIV-1 (IC<sub>50</sub>; 100  $\mu$ M) i HIV-2 (IC<sub>50</sub>; 250  $\mu$ M) proteazu (Sui i sur. 1993.). Nakon što kurkumin formira kompleks zajedno s borom (B) zabilježeno je da IC<sub>50</sub> vrijednost pada na 6  $\mu$ M. Velik afinitet derivata bora iz kurkumina vjerojatno se nalazi u povezivanju

ortogonalnih domena spoja na sjecištima unutar šupljine proteaze koja veže sam supstrat (Sui i sur. 1993.)

Dugo terminalno ponavljanje (LTR) ima vrlo negativnu ulogu u transkripciji virusa humane imunodeficijencije tipa 1. Inhibicijom aktivnosti LTR-a moguće je postići da derivati sa antiviralnim djelovanjem blokiraju replikaciju HIV-a tipa 1 (Nabel i sur. 1988., Cullen i sur. 1989.). A upravo kurkumin sadrži djelotvoran spoj za inhibiciju HIV-1 dugog terminalnog ponavljanja i to bez ikakvih značajnih posljedica koje se mogu odraziti na vitalnost stanica (Li i sur. 1993.).

Kurkumin također može djelovati kao inhibitor ekspresije gena HIV-a, čija ekspresija vodi do Tat i Rev proteina. Ekspresija gena koji kodiraju za oba proteina se odvija vrlo rano u životnom ciklusu samog virusa te su iz tog razloga izvrsna meta prilikom pokušaja kontrole imuniteta. Dok Tat stimulira transkripcijsku elongaciju, Rev je zadužen za transport od jezgre do citoplazme nepotpuno izrezane mRNA, koja kodira za strukturalne proteine virusa (Karn i sur. 2012.). Također, Tat proteini imaju negativnu ulogu u patogenezi SIDA-e jer imaju sposobnost inficirati i ostale stanice. Kurkumin je pokazao inhibitorna svojstva na djelovanje Tat proteina (Zhang i sur. 2011., Balasubramanyam i sur. 2004., Barthelemy i sur. 1998.).

Višegodišnja istraživanja su pokazala da pacijentima zaraženih HIV-om ili pacijentima koji već boluju od SIDA-e, kurkumin svakako nije lijek, ali je sredstvo kojim mogu ublažiti mnoge tegobe izazvane nuspojavama djelovanja virusa. Nažalost, učinkovitost kurkumina je ograničena zbog njegove slabe bioraspoloživosti, slabe apsorpcije i brzog metabolizma (Gupta i sur. 2013.).

Osim antivirusnog djelovanja protiv HIV-a, kurkumin je pokazao značajan utjecaj i protiv gripe uzrokovane virusima tipa H1N1, H6N1 i PR8. Dokazana je 90 %-tna redukcija stanica virusa uz upotrebu 30  $\mu$ M kurkumina. Za razliku od primjene lijekova kod tretiranja ovih virusa, prilikom čega spontano razviju i rezistentnost na iste, terapije kurkuminom nisu zabilježile iste karakteristike (Chen i sur. 2010.).

Istraživanja provedena na kurkuminu i njegovim derivatima (gallium-kurkumin i Cu-kurkumin) *in vitro*, pokazala su njihovu veliko antiviralno djelovanje protiv herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1) u kulturi stanica sa IC50 (inhibicija stanične poliferacije za 50%) vrijednosti 33.0 mg/mL, 13.9 mg/mL i 23.1 mg/mL. Pedeset posto citotoksične koncentracije (CC50) odgovarajućih spojeva na Vero stanicama (stanice koje se

koriste za uzgajanje virusa potrebnih u proizvodnji cjepiva) pokazale su koncentracije od 484.2  $\mu\text{g/mL}$ , 255.8  $\mu\text{g/mL}$  i 326.6  $\mu\text{g/mL}$  (Zandi i sur. 2010.). Prilikom *in vivo* istraživanja na miševima sa intravaginalnim HSV-2 tipom virusa, rezultati su pokazali izrazito pozitivne rezultate te upućuju na njegovu potencijalnu primjenu u liječenju intravaginalnog spolno prenosivog herpesa (Bourne i sur. 1999.).

Vodeći problem su i virusi koji svoje žarište pronalaze u jetri (Ganem i sur. 2004.). Primjer je hepatitis B (HBV), koji potencira razvoj ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC) (Parkin i sur. 2005., Jemal i sur. 2011.). Utvrđeno je da vodena otopine ekstrakta kurkume djeluje represijski na stanične kulture raka jetre (Hep G2, HbsAg) bez citotoksičnog djelovanja. Također je uočeno da sprječava produkciju HBV-a i mRNA produkciju HBV-a na inficiranim stanicama (Kim i sur., 2009.).

### **2.3. Antifungalno djelovanje kurkumina**

Gljivične bolesti su rekurentne te iz tog razloga i iznimno teške za liječenje i terapije su najčešće kombinirane i nerijetko točno pogođene. U poljoprivredi na svjetskoj razini bolesti uzrokovane gljivama dovode do smanjenja usijeva oko 12 %, a u razvijenijim zemljama čak i više. Godinama su se koristili sintetički proizvedeni fungicidi u suzbijanju biljnih bolesti, ali s vremenom je došlo do sve većeg zagađenja okoliša pa se praksa o njihovoj upotrebi počela mijenjati umjetne preparate pokušava se zamijeniti onima prirodnog podrijetla (Agrios i sur. 1997., Lee i sur. 2001., Benner 1993., Swain 1977.). Biljni ekstrakti mogu biti dobra alternativa za postojeće sintetske fungicide jer sadrže bioaktivne spojeve koji isto tako mogu pokazati pozitivne rezultate u suzbijanju gljivičnih oboljenja (Swain 1977., Wink 1993.).

U *in vivo* istraživanju u kojem su se testirali fungicidi sintetskog podrijetla, klorotalonil i dikloflaunid protiv komercijalno dostupnih derivata kurkume. Cilj je bio utvrditi djelotvornost navedenih preparata u borbi protiv šest fitopatogenih gljiva (Gopalan i sur. 2000.); *Pyricularia grisea*, *R. solani*, *Botrytis cinerea*, *P. infestans*, *Pu. recondita* i *Erysiphe graminis* (Lee i sur. 2001.). Biljke zaražene navedenim patogenima tretirali su više puta s različitim preparatima te su tako na kraju došli do rezultata koji su pokazali da je metanolski ekstrakt kurkume imao antifungalno djelovanje protiv *E. graminis*, *P. infestans*, *Pu. recondita* i *R. Solani* u iznosu od 100 % u primjenjenoj

koncentraciji od 200mg/L, ali ova frakcija nije pokazala inhibitorno djelovanje protiv *Pyricularia oryzae*. Nadalje, otopina etil acetata protiv *P. infestans* i *Pu. recondita* bila je uspješna sa 100 i 90 % u koncentraciji od 100mg/L i umjereno djelovanje protiv *R. solani* u istoj koncentraciji, što možemo vidjeti i u Tablici 2.3.1. Frakcija heksana imala je antifungalno djelovanje protiv *E. graminis*, *P. infestans* i *R. solani* sa uspješnošću od 75, 84 i 60 % prilikom primjenjene koncentracije od 1000 mg/L. Jedan aktivni izolat iz frakcije etilnog acetata imao je potencijalno antifungalno djelovanje protiv *B. cinerea*, *P. infestans*, *Pu. recondita* i *R. solani* (Tablica 2.3.2.), a sprektroskopijom je okarakteriziran kao kurkumin (Syu i sur. 1998.). Antifungalni učinak kurkumina protiv spomenutih 6 fitopatogenih gljiva tretiranih sa 1000, 500, 250 i 125 mg/L utvrđeno je *in vivo* (tablica 2). Dakle, kurkumin je pokazao snažno djelovanje protiv *B. cinerea*, *P. infestans*, *Pu. recondita* i *R. solani in vivo*, za razliku od *Py. grisea* i *E. graminis* prema kojima nije pokazao gotovo nikakvo djelovanje. Ovo je bilo prvo istraživanje u kojem je dokazano antifungalno djelovanje derivata kurkume (Srimal 1997.).

**Table 2.3.1.** Antifungalna aktivnost derivata *C. longa* L. protiv fitopatogenih gljiva *in vivo*<sup>a</sup>

materijal	concn (mg/l)	(%)					
		RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
metanol ekstrakt	2000	0	100	70	100	100	100
	1000	0	88	54	91	90	85
heksan frakcija	2000	0	85	0	100	0	100
	1000	0	60	0	84	0	75
kloroform frakcija	2000	0	0	0	0	15	0
	1000	0	0	0	0	0	0
etil acetat frakcija	2000	0	100	65	100	100	0
	1000	0	75	46	100	90	0
butanol frakcija	2000	0	0	0	15	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
voda frakcija	2000	0	20	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0

LSD<sup>c</sup>(0.05) – 9.7 3.9 9.8 7.4 8.5

Izvor: Kim M.K., Choi G.J., Lee H.S. (2003). Fungicidal Property of Curcuma longa L. Rhizome-Derived Curcumin against Phytopathogenic Fungi in a Greenhouse. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 51, 1578-1581

<sup>a</sup> Aktivnost je preventivna vrijednost (%): 100% za potpuno uništavanje i 0% za obrnuto, <sup>b</sup> RCB, rice blast *Py. grisea* on rice; RSB (rice sheath blight), plemenjača riže uzrokovana *R. solani*; CGM (cucumber gray mold), siva plijesan krastavca uzrokovana *B. cinerear*; TLB (tomato late blight) plemenjača rajčice *P. infestans*; WLR (wheat leaf rust) hrđa lista pšenice urokovana *Pu. recondita*; BPM (barley powdery mildew), pepelnica ječma uzrokovana *E. Graminis*, <sup>c</sup>Least significant difference (LSD) – najmanja značajna razlika

**Table 2.3.2.** Antifungalno djelovanje komponenata derivata *C. longa* L. i komercijalnih fungicida protiv fitopatogenih gljiva *in Vivo*<sup>a</sup>

materijal	concn (mg/L)	(%)					
		RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
turmeron	1000	0	0	0	0	0	65
	500	0	0	0	0	0	40
kurkumin	1000	0	85	70	100	100	0
	500	0	63	40	100	100	0
	250	0	45	15	85	76	0
	125	0	26	0	57	63	0
borneol	1000	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
1,8-cineol	1000	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
sabinen	1000	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
klorotalonil <sup>c</sup>	50	0	0	0	95	0	0
diklofluanid	50	0	0	92	0	0	0
LSD <sup>d</sup> (0.05)		–	10.2	5.7	7.9	8.3	10.5

Izvor: Izvor: Kim M.K., Choi G.J., Lee H.S. (2003). Fungicidal Property of Curcuma longa L. Rhizome-Derived Curcumin against Phytopathogenic Fungi in a Greenhouse. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 51, 1578-1581

<sup>a</sup> Aktivnost je preventivna vrijednost (%): 100% za potpuno uništavanje i 0% za obrnuto, <sup>b</sup> RCB, rice blast *Py. grisea* on rice; RSB (rice sheath blight), plemenjača riže uzrokovana *R. solani*; CGM (cucumber gray mold), siva plijesan krastavca uzrokovana *B. cinerear*; TLB (tomato late blight) plemenjača rajčice *P. infestans*; WLR (wheat leaf rust) hrđa lista pšenice urokovana *Pu. recondita*; BPM (barley powdery mildew), pepelnica ječma uzrokovana *E. Graminis*, <sup>c</sup> komercijalno ime, <sup>d</sup>Least significant difference(LSD) – najmanja značajna razlika

Prema rezultatima, utvrđeno je da je kurkumin u odnosu na sintetičke fungicide otprilike 10 puta slabije djelotvoran, ali može se koristiti kao glavni sastojak u proizvodnji nove generacije fungicida.

Dokazano je da ekstrakt metanola-kurkume pokazuje antifungicidno djelovanje protiv gljiva *Cryptococcus neoformans* i *Candida albicans* sa MIC vrijednosti od 128 i 256  $\mu\text{g/mL}$  (Ungphaiboon i sur. 2005.). Pored toga, sirovi ekstrakt metanola kurkume ima inhibitorno djelovanje protiv nekih kliničkih sojeva dermatofita (Wuthi-udomlert i sur. 2000.).

Od ključne je važnosti pronaći alternativu za suzbijanje patogene gljivice *Candida* (Jianhua i sur. 2009.). Jednu od potencijalno alternativnih metoda liječenja pruža kurkumin. U testiranju u kojem su ispitali antifungalno djelovanje kurkumina na 38 različitih sojeva *Candida*, a neki od njih su *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* i *C. guilliermondii*. MIC<sub>90</sub> (Minimum inhibitory Concentration odnosno minimalna inhibitorna koncentracija koja sprječava rast 90% organizama) vrijednosti za osjetljive i rezistentne sojeve bili su 250-650 i 250-500  $\mu\text{g/mL}$ . Pretpostavlja se da je za destrukciju stanica *Candida* zaslužan mehanizam intracelularne acidifikacije putem inhibicije djelovanja H<sup>+</sup> iona (Khan i sur. 2012.).

Zahvaljujući antifungicidnom djelovanju i jedva značajnim nuspojavama koje uzrokuje, kurkumin možemo koristiti zajedno sa već postojećim fungicidima jer tako dolazi do značajnog sinergističkog efekta. Sinergističko djelovanje kurkumina s dvije vrste polienska fungicida, uključujući vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, flukonazol, amfotericin B, nistin i 5 vrsta azola, pokazalo je razliku u rasponu od 10-35 u MIC vrijednostima za fungicide protiv 21 klinički izoliranih sojeva *C. albicans* (Sharma i sur. 2010.). Istraživanja su provedena i za neke druge sojeve *Candida* kao što su *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* i *C. parapsilosis*. Prema ovim sojevima kurkumin nije imao antifungicidno djelovanje u MIC vrijednostima u rasponu od 32-128  $\mu\text{g/mL}$  (Tsao i sur. 2000.).

Kao što spomenuto, sve su veći ekonomski gubici uzrokovani gljivičnim bolestima na usjevima koje uzrokuju velike gubite u prinosima. Veliki gubici javljaju se u uzgoju žitarica gdje taj postotak iznosi oko 25 % (Dvegowda i sur. 1998.). Jedna od najnepoželjnijih, ali najpoznatijih takvih gljivica je *Aspergillus flavus*, koja uzrokuje značajne gubitke u uzgoju žitarica (Cleveland i sur. 2009.). Osim što je pogubna za

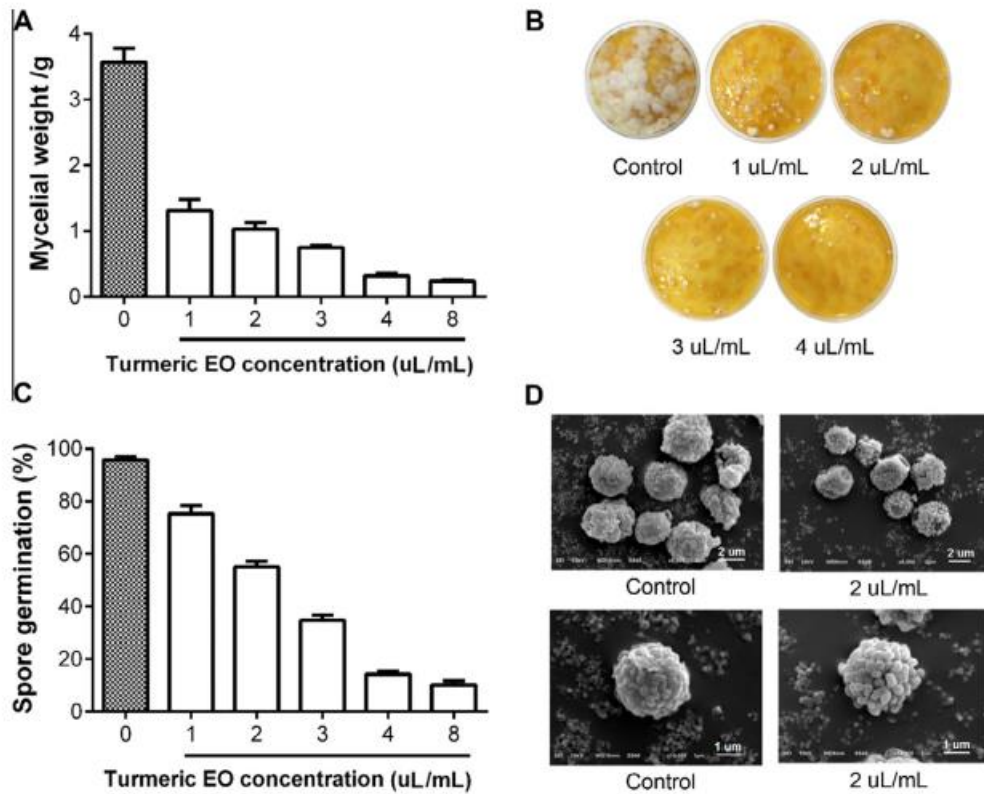
biljke, *Aspergillus flavus* može izuzetno naštetiti i ljudskom zdravlju jer proizvodi alfatoksine. Ovi toksini mogu dovesti do ozbiljnih zdravstvenih poteškoća jer sadrže hepatokancerogene spojeve (Williams i sur. 2004.). Kako se nastoji sve više okrenuti proizvodnji i potrošnji biljnih preparata, tako je veliki naglasak na antifungicidne proizvode sa niskom razinom toksičnosti.

Kurkumin i esencijalna ulja kurkume su izrazito dobri prirodni produkti u suzbijanju gljivičnih patogena, jer pokazuju snažno antifungalno djelovanje (Kalemba i sur. 2003., Prakash i sur. 2012.). Esencijalna ulja imaju GRAS status, što znači da su sigurna (Kedia i sur. 2014). Pored toga, još su i biorazgradiva i mala je vjerojatnost da mikroorganizmi stvore rezistenciju na njih (Russo i sur. 2013.).

Ulje kurkume pokazalo je najjače antifungalno djelovanje protiv fitopatogenih gljiva *Fusarium solani* i *Helminthosporium oryzae* sa vrijednostima MIC<sub>50</sub> u rasponu od 19.73 i 12.7  $\mu\text{g/mL}$  (Chowdhury i sur. 2008.). Na već ranije spomenute dermatofite, također antifungalni učinak ima i svježije destilirano ulje kurkume, ali ono 18 mjeseci staro. Ona mogu djelovati na čak 29 kliničkih sojeva dermatofita sa MIC vrijednostima u rasponu od 7.2 i 7.8  $\text{mg/mL}$  (Wuthi-udomlert i sur. 2000.). Razrijeđenja ulja kurkume u omjeru 1:40 – 1:320 suzbilo je rast *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* i *Microsporum gypseum*. Jedan od primjera koji to dokazuje je *in vivo* ispitivanje na divljoj svinji (*Sus scrofa*) koja je bila zaražena gljivicom *T. rubrum*. Kožu životinje su tretirali razrijeđenjem ulja kurkume u omjeru 1:80. Rezultati su pokazali da su tretiranjem potaknuli ozdravljenje i smanjenje lezija već za 2 do 5 dana, a nakon 6 do 7 dana su lezije u potpunosti nestale (Apisariyakul i sur. 1995.).

U istraživanju u kojem je promatrano antifungalno djelovanje esencijalnog ulja kurkume na rast micelija *A. flavus* rezultiralo je vrlo uspješno (Tian i sur. 2013.). U *in vivo* istraživanju na kukuruzu . antifungalni učinci bili su usko povezani sa poremećajem endomembranskog sustava gljivičnih stanica uključujući plazmu, membranu i mitohondrije, posebno inhibiciju sinteze ergosterola, aktivnosti mitohondrijske ATP-aze, dehidrogenaze i sukcinat dehidrogenaze. Antifungalni učinci različitih koncentracija eteričnog ulja kurkume na rast micelija i klijanje spora *A. flavus* *in vitro* prikazani su na Slici 2.3.1., gdje možemo vidjeti da su sve ispitivane koncentracije kurkume eteričnog ulja smanjile rast micelija gljivica nakon 5 dana

inkubacije. U usporedbi s kontrolom skupinom bez eteričnog ulja, značajna stopa inhibicije u *A. flavus* pronađena je u micelijima pri koncentracijama 1, 2, 3, 4 i 8 L/mL (Hu i sur. 2017).



Slika 2.3.1. (A) Utjecaj različitih koncentracija eteričnog ulja kurkume na težinu suhog micelija (B) inhibicija *A. flavus* u YES mediju pri različitim koncentracijama eteričnog ulja kurkume za 5 dana (C) učinak različitih koncentracija eteričnog ulja kurkume na klijanje spora *A. flavus* (D) slike dobivena elektronskim mikroskopom, prikazuje *A. flavus* sa i bez tretiranja s eteričnim uljem kurkume.

Izvor: Hu Y., Zhang J., Kong W., Zhao G., Yang M. (2017). Mechanisms of antifungal and anti-aflatoxigenic properties of essential oil derived from turmeric (*Curcuma longa* L.) on *Aspergillus flavus*. Food Chemistry. 220: 1-8

Zaključno, rezultati *in vitro* i *in vivo* pokazali su da je kurkuma značajan potencijalni fungicid i može se primijeniti pri inhibiranju gljivične kontaminacije u hrani (Hu i sur. 2016).



### 3. Zaključak

Kurkuma se već stoljećima koristi kao prirodni konzervans u proizvodnji hrane stoga su i znanstvena istraživanja potvrdila kako kurkumin ima antibakterijska, antivirusna i antifungalna svojstva.

Osim toga, kurkuma se koristi pretežito kao začim ili bojilo, ali ima i širok raspon ljekovitih svojstava. Pokazuje cijeli niz različitih djelovanja, a neka od njih su: protuupalno, anti-HIV, anti-bakterijsko, antioksidativno, nematocidno, anti-parazitsko, antispazmodično i antikancerogeno djelovanje. Snažan je čistač raznih reaktivnih vrsta kisika (ROS) uključujući superoksidni anion, hidroksilni radikal, singletni kisik, peroksininitrit i dušikov oksid.

Možemo zaključiti kako je najveća vrijednost kurkumina upravo njegov potencijal za korištenje u medicinske svrhe. Rezistencija virusa i bakterija na već postojeće lijekove i pripravke postaje sve veći problem današnjice na globalnoj razini. Zahvaljujući brojnim istraživanjima, dokazano je kako derivat kurkume, kurkumin, predstavlja veliki faktor u borbi protiv mnogobrojnih patogena. Jasno je utvrđeno da kurkumin u kombinaciji sa nekim antibioticima i lijekovima pridonosi pojačanom učinku lijeka na osnovi sinergije te isto tako pomaže ublažiti tegobe uzrokovane bolešću.

Agronomske beneficije koje predstavlja upotreba kurkumina su izrazito naglašene jer gljivični patogeni oduvijek predstavljaju problem koji se rješavao sintetski proizvedenim fungicidima. No, sve većom upotrebom došlo je do zagađenja okoliša pa se nastoji takve preparate zamijeniti prirodnim. Mnoga su ispitivanja pokazala kako kurkumin i ulje kurkume imaju veliki potencijal u tom području pa ih se može koristiti kao dodatak već postojećim fungicidima jer u samostalnoj primjeni još uvijek nisu pokazali zadovoljavajuću razinu djelotvornosti. Osim fitopatogenih gljiva, djelotvoran je i koristi se u borbi protiv nekih ljudskih patogena (Candida), koji uzrokuju rekurentna i teško tretirana oboljenja.

Zaključno možemo reći da su kurkuma i njezini derivati svakako važni, ali još uvijek nedovoljno istraženi i unaprijeđeni prirodni produkti. Malena bioraspoloživost

kurkumina te spora i slaba apsorpcija su nešto što se treba unaprijediti da bi se ostvario iznimno velik potencijal koju derivat ove biljka nudi.

## Literatura

1. Aggarwal B.B., Sundaram C., Malani N., Ichikawa H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol*, 595, 1-75.
2. Aggarwal K. A., Tripathi C. D., Agarwal B.B., Saluja S. (2011). Efficacy of turmeric (curcumin) in pain and postoperative fatigue after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Surg Endosc*, 25, 3805-10.
3. Agrios G. N. (1997). Significance of plant diseases. U: *Plant Pathology*, 4th ed. Academic Press: San Diego. 25-37.
4. Apisariyakul A., Vanittanakom N., Buddhasukh D. (1995). Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *Journal of Ethnopharmacology*. 49(3) : 163-169
5. Araújo N.C., Fontana C.R., Gerbi M.E., Bagnato V.S.(2012). Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin. *Photomed Laser Surg*, 30, 96-101.
6. Balasubramanyam K., Varier R.A., Altaf M., Swaminathan V., Siddappa N.B., Ranga U., Kundu T.K. (2004). Curcumin, a Novel p300/CREB-binding Protein-specific Inhibitor of Acetyltransferase, Represses the Acetylation of Histone/Nonhistone Proteins and Histone Acetyltransferase-dependent Chromatin Transcription. *The Journal of biological chemistry*. 279(49) : 51163-51171
7. Barthelemy S., Vergnes L., Moynier M., Guyot D., Labidalle S., Bahraoui E. (1998). Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Research in virology*. 149(1) : 43-52
8. Benner J. P. (1993). Pesticidal compounds from higher plants. *Pesticide Science*. 39 : 95-102
9. Bourne K.Z., Bourane N., Reising S.F., Stanberry L. R. (1999). Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vitro and in vivo activity against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Research*. 42(3) : 219-226

- 10.Chainani-Wu N., Collins K., Silverman S. Jr. (2012). Use of curcuminoids in a cohort of patients with oral lichen planus, an autoimmune disease. *Phy Med*, 19, 418-23.
- 11.Chainani-Wu N., Madden E., Lozada-Nur F., Silverman S. Jr. (2012). High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 66, 752-60.
- 12.Chainani-Wu N., Silverman S. Jr, Reingold A., Bostrom A., Mc Culloch C., Lozada-Nur F., Weintraub J.(2007). A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phy Med*, 14, 437-46.
- 13.Chainani-Wu, N. (2003). Sigurnosno i protuupalno djelovanje kurkumina: komponentakurkuma ( *Curcuma longa* ). *J. Altern. Dopuna Med .*, 9: 161-8.
- 14.Chandran B., Goel A. (2012). A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res*, 26, 1719-25.
- 15.Chen D. Y., Shein J. H., Tiley L. i sur. (2010). Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chemistry*. 119(4) : 1346-1351
16. Chowdhury H., Banerjee T., Walia S. (2008). In vitro screening of *Curcuma longa* L and its derivatives sa antifungal agents against *Helminthosporium oryzae* and *Fusarium solani*. *Pesticide Research Journal*. 20(1) : 6-9
- 17.Cleveland T.E., Yu J., Fedorova N., Bhatnagar D., Payne G.A., Nierman W.C. i sur. (2009). Potential of *Aspergillus flavus* genomics for applications in biotechnology. *Trends in Biotechnology*. 27(3) : 151-157
- 18.Corsi M., Errichi S., Gizzi G. (2011). Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. *Panminerva Med*, 53, 43-9.
- 19.Cullen B. R., Greene W.C. (1989). Regulatory pathways governing HIV-1 replication. *Cell*. 58(3) : 423-426
- 20.Dairaku I., Han Y., Yanaka N., Kato N. (2010). Inhibitory effect of curcumin on IMP dehydrogenase, the target for anticancer and antiviral chemotherapy agents. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 74(1) : 185-187
21. Dar S.A., Rai M.K., Reddy K.V., Mitra D., Kulkarni S.V., Doncel G.F., Buck C.B., Schiller J.T., Muralidhar S., Bala M., Agrawal S.S., Bansal K., Verma J.K. (2008). A novel polyherbal microbicide with inhibitory effect on bacterial,

- fungal and viral genital pathogens. *International journal of antimicrobial agents*. 32(2): 180-185
22. Das D., Bhattacharjee A., Biswas I., Mukherjee A. (2004). Foliar characteristics of some medicinal plants of Zingiberaceae. *Phytomorphology*, 8, 291–302.
23. De Clercq E. (2003). Strategies in the design of antiviral drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1(1) : 13-25
24. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP monographs: The Scientific foundation for herbal medicinal products, 2nd ed. Exeter Stuttgart New York ESCOP Thieme, 2003, str 107–117
25. Ganem D., Prince A.M. (2004). Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *The New England Journal of Medicine*. 350(11) : 1118-1129
26. Gilbert P.B., McKeague I.W., Eisen G., Mullins C., Gueye N.A., Mboup S., Kanki P.J. (2003). Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Statistics in medicine*. 22(4) : 573-593
27. Goel A., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. (2008). Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*, 75, 787-809.
28. Gopalan B., Goto, M., Kodama A., Hirose T. Supercritical carbon dioxide extraction of turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2000(48) : 2189-2192
29. Granich R.M., Gilks C.F., Dye C., De Cock K.M., Williams B.G.(2009). Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 337: 48-57
30. Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B. (2013). Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *The AAPS journal*. 15 : 195-218
31. Hasima N., Aggarwal B.B. (2014). Targeting Proteasomal Pathways by Dietary Curcumin for Cancer Prevention and Treatment. *Current medicinal chemistry*. 21(14) : 1583-1594
32. Hu Y., Zhang J., Kong W., Zhao G., Yang M. (2017). Mechanisms of antifungal and anti-aflatoxigenic properties of essential oil derived from turmeric (*Curcuma longa* L.) on *Aspergillus flavus*. *Food Chemistry*. 220 : 1-8

33. Jassim S. A. A., Naji M. A. (2003). Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*. 95(3) : 412-427
34. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 61(2) : 69-90
35. Jianhua W., Hai W. (2009). Antifungal susceptibility analysis of berberine, baicalin, eugenol and curcumin on *Candida albicans*. *Journal of Medical Colleges of PLA*. 24(3) : 142-147
36. Jones, RN, AL Barry, TL Gavan i JAll. Washington (1985). Mikrorazrjeđenje ipostupci makrodilucijske juhe. Priručnik za kliničku mikrobiologiju , 972-977
37. Kalembe D., Kunicka A. (2003). Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current Medicinal Chemistry*. 10(10) : 813-829
38. Karn J., Stoltzfus C.M. (2012). Transcriptional and Posttranscriptional Regulation of HIV-1 Gene Expression. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2 : a006916
39. Kedia A., Prakash B., Mishra P.K., Dubey N.K. (2014). Antifungal and antiaflatoxic properties of *Cuminum cyminum* (L.) seed essential oil and its efficacy as a preservative in stored commodities. *International Journal of Food Microbiology*. 168-169, 1-7
40. Khan N., Shreaz S., Bhatia R. i sur. (2012). Anticandidal activity of curcumin and methyl cinnamaldehyde. *Fitoterapia*. 83(3) : 434-440
41. Kim H.J., Yoo H.S., Kim J.C. i sur. (2009). Antiviral effect of *Curcuma longa* Linn extract against hepatitis B virus replication. *Journal of Ethnopharmacology*. 124(2) : 189-196
42. Kim M.K., Choi G. J., Lee H.S. (2003). Fungicidal property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in a greenhouse. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51(6) : 1578-1581
43. Lee H. S., Lee S. W., Cho K. Y., Kim M. K., Ahn Y. J. (2001). Fungicidal activities of 51 fruit extracts against six phytopathogenic fungi. *Agricultural Chemistry and Biotechnology*. 44 : 147-153
44. Lee S. E., Kim, J. E., Lee, H. S. (2001). Insecticide resistance in increasing interest. *Agricultural Chememistry and Biotechnology*. 44 : 105-112
45. Lemoine M., Nayagam S., Thursz M. (2013). Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future Virology*. 8(4) : 371-380

46. Li C. J., Zhang L. J., Dezube B. J., Crumpacker C. S., Pardee A. B. (1993). Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 90(5) : 1839-1842
47. Liew, K., Yeang Tow, S. (2016). Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus*. Dostupno na mrežnoj stranici: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2853045>
48. Lv Y., Lei N., Wang D., An Z., Li G., Han F., Liu H., Liu L. (2014). *Environmental toxicology and pharmacology*. 37: 1140-1147.
49. Mehta K.G., Raghava Rao, D.V., Patel, S.H. (1980). Relative curcumin content during various growth stages in the leaves and rhizomes of three cultivars of *Curcuma longa* and *C. amada*. U: *Proceedings of National Seminar on Ginger and Turmeric*, Central Plantation Crops Research Institute, Kasaragod, 76 - 78.
50. Mun., S. H., Joung, D.K., Kim, Y.S., Kang, O.H., Kim, S.B., Seo, Y.C. (2013). Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 20; 714-718.
51. Nabel G. J., Rice S.A., Knipe D.M., Baltimore D. (1998). Alternative mechanisms for activation of human immunodeficiency virus enhancer in T cells. *Science*. 239(4845) : 1299-1302
52. Nair K.P.P. (2013). *The Agronomy and Economy of Turmeric and Ginger. The Invaluable Medicinal Spice Crops*. Elsevier.
53. Naz, S., Jabeen, S., Ilyas, S. (2010). Antibacterial activity of *curcuma longa* varieties against different strains of bacteria. *Pak.J.Bot.* 42(1); 455-462.
54. Neelofar K., Shreaz S., Rimple B., Muralidhar S., Nikhat M., Khan L.A. (2011.) Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. *Canadian Journal of Microbiology*. 57(3) : 204-210
55. Panja B.N., De D.K., Basak S., Chattopadhyay S.B. (2002). Correlation and path analysis in turmeric (*Curcuma longa* L.). *J. Spices and Aromatic Crops*, 11: 70 - 73.
56. Park J.S., Jea-Won H. (2019). Synergistic antimicrobial effect of X-ray and curcumin against *Listeria monocytogenes* on sliced cheese, *Food control*, 110, <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106986>

57. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. (2005). Global cancer statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians 55(2) : 74-108
58. Pecheur E.I. (2014). Gut. 63(7): 1035-1037
59. Prakash B., Singh P., Kendia A., Dubey N.K. (2012). Assessment of some essential oils as food preservatives based on antifungal, antiaflatoxin, antioxidant activities and *in vivo* efficacy in food system. Food Research International. 49(1) : 201-208
60. Ravindran P. (2007). *Turmeric*. Boca Raton. FL: CRC/Taylor & Francis.
61. Rudrappa T., Bais H.P. (2008). Curcumin, a Known Phenolic from *Curcuma longa*, Attenuates the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in Whole Plant and Animal Pathogenicity Models. Journal of agricultural and food chemistry. 56(6) : 1955-1962
62. Russo A., Formisano C., Rigano D., Senatore F., Delfino S., Cardile V. i sur. (2013). Chemical composition and anticancer activity of essential oils of Mediterranean sage (*Salvia officinalis* L.) grown in different environmental conditions. Food and Chemical Toxicology. 55(3) : 42-47
63. Sharma M., Manoharlal R., Negi A.S., Prasad R. (2010). Synergistic anticandidal activity of pure polyphenol curcumin i in combination with azoles and polyenes generates reactive oxygen species leading to apoptosis. FEMS Yeast Research. 10(5) : 570-578
64. 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
65. Srimal R. C. (1997). Turmeric: A brief review of medicinal properties. Fitoterapia. 68 : 483-493
66. Stevens S. (1920). The Rites of Twice Born. Vol.II. London: Oxford University Press.
67. Sui Z., Salto R., Craik C., Ortiz de Montellano P.R. (1993). Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 1(6) : 415-422
68. Sui Z., Salto R., Li J., Craik C., Ortiz de Montellano P.R. (1993). Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. Bioorganic & medicinal chemistry. 1(6) : 415-422



69. Swain T. (1977). Secondary compounds as protective agents. Annual Reviews. Plant Physiology. 28 : 479-501
70. Syu W. Jr., Shen C.C., Don M. J., Ou J.C., Lee G.H., Sun C.M. (1998). Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. Journal of Natural Products. 61 : 1531-1534
71. Šic Žlabur, J., Brajer, M., Voca, S., Galić, A., Radman, S., Rimac Brnčić, S., Xia, Q., Zhu, Z., Grimi, N., Barba, F.J., Hulak, N. (2021). Ultrasound as a Promising Tool for the Green Extraction of Specialized Metabolites from Some Culinary Spices, *Molecules*, 26; <https://doi.org/10.3390/molecules26071866>
72. Tan K.L., Koh S.B., Ee R.P., Khan M., Go M.L. (2012). Curcumin Analogues with Potent and Selective Anti-proliferative Activity on Acute Promyelocytic Leukemia: Involvement of Accumulated Misfolded Nuclear Receptor Co-repressor (N-CoR) Protein as a Basis for Selective Activity. *ChemMedChem*. 7(9) : 1567-1579
73. Thiyagarajan G. (2011). Turmeric fertigation. *International Journal of BioChromatography*, 2(1): 69-71.
74. Thongson, C., Davidson, P.M., Mahakarchanakul, W., Vibulsresth, P. (2013). Antimicrobial Effect of Thai Spices against *Listeria monocytogenes* and *Salmonella Typhimurium* DT104, *Journal of Food Protection*, 68(10);2054-2058.
75. Tian J., Zeng X., Zeng H., Feng Z., Miao X., Peng X. (2013). Investigations on the antifungal effect of nerol against *Aspergillus flavus* causing food spoilage. *The Scientific World Journal*. 2013, 230795
76. Tomei L., Altamura S., Paonessa G., De Francesco R., Migliaccio G. (2005). HCV antiviral resistance: the impact of in vitro studies on the development of antiviral agents targeting the viral NS5B polymerase. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16(4) : 225-245
77. Ungphaiboon S., Supativa T., Singchangchai P., Sungkark S., Rattanasuwan P., Ithart A. (2005). Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*. 27(2) : 269-578
78. Wee J.J., Park M.K., Chung A.S. (2011). Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* 2 nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.

79. Wickenberg J., Ingemansson S.L., Hlebowicz J. (2010). Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J*, 9, 43.
80. Williams J.H., Philips T.D., Jolly P.E., Stiles J.K., Jolly C.M., Aggarwal D. (2004). Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 80(5) : 1106-1122
81. Wink M. (1993). Production and application of phytochemicals from an agricultural perspective. U: *Phytochemistry and Agriculture*: van Beek T. A., Breteler H., Eds.: Proceedings of the Phytochemical Society Europe. Clarendon Press: Oxford, U.K. 34 : 171-213
82. Wuthi-udomlert M., Grisanapan W., Luanratana O., Caichompoo W. (2000). Antifungal activity of *Curcuma longa* grown in Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 31(1) : 178-182
83. Zandi K., Ramedani E., Mohammadi K. i sur. (2010). Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in Vero cell line. *Natural Product Communications*. 5(12) : 1935-1938
84. Zhang H.S., Ruan Z., Sang W.W. (2011). HDAC1/NFκB pathway is involved in curcumin inhibiting of Tat-mediated long terminal repeat transactivation. *Journal of cellular physiology*. 226(12) : 3385- 3391
85. Zorofchian Moghadamtousi S., Hajrezaei M., Abdul Kadir H., Zandi K. (2013). *Loranthus micranthus* Linn.: biological activities and phytochemistry. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013(273712) : 9

## Životopis

Lara Perički, rođena 20.05.1996. u Zagrebu gdje je završila osnovnu školu i srednju, Opću Gornjogradsku gimnaziju. 2015. godine upisuje Agronomski fakultet u Zagrebu te 2018. stječe titulu inženjera Agroekologije, završenim preddiplomskim studijem. Odmah iste godine nastavlja sa diplomskim studijem na istom fakultetu te se usmjerava na Mikrobnu biotehnologiju u poljoprivredi. Stekla je puno znanja volontirajući par mjeseci u jednom, privatnom laboratoriju. Također, određene vještine u procesu analiziranja hrane, određivanja roka trajanja itd. Stječe na praksi odrađenoj na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar. Osim toga, educirala se dodatno u jezičnom smislu, te završila tečajeve stranih jezika za engleski (razina C1) i njemački (B2). U slobodno vrijeme ima veliki interes za šminku, tako da je u 2021. završila i Callegari-Talijansku školu mode i dizajna.