

Efecto antimicrobiano de curcumina sobre *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*

Antimicrobial effect of curcumin on *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*

Asurim A. Núñez Solano¹

Patricia Cerecero Aguirre¹

Luis Octavio Sánchez Vargas²

Julio B. Robles Navarro¹

Josué Roberto Bermeo Escalona³

¹ Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Odontología

² Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Estomatología

³ Universidad De La Salle Bajío, Facultad de Odontología

Autora para correspondencia: Patricia Cerecero Aguirre, E-mail: pcereceroa@uaemex.mx

Resumen

Introducción: Debido al desarrollo de resistencia de los microorganismos a múltiples fármacos, se han realizado investigaciones exhaustivas de agentes terapéuticos derivados de fuentes naturales, como la curcumina. La curcumina (diferuloilmetano) es un compuesto fenólico, principal curcuminoide presente en la especie *Curcuma longa* L. En virtud de sus múltiples propiedades farmacológicas (antibacterianas, antifúngicas y antiinflamatorias) ha sido de gran interés para los científicos en los últimos años. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto antimicrobiano de la curcumina a través de la concentración mínima inhibitoria (CMI) sobre cepas de *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*.

Método: Se evaluó la actividad antibacteriana *in vitro* de la curcumina contra *E. faecalis* (ATCC 51299), *E. coli* (ATCC 25922) y *S. aureus* (ATCC 25923), siguiendo el protocolo de acuerdo con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en su documento M-

07-A8. La actividad antifúngica *in vitro* de la curcumina contra *C. albicans* (ATCC 26790) se evaluó siguiendo el protocolo de acuerdo con las recomendaciones del CLSI en su documento M27-A.

Resultados: Los valores de la CMI de la curcumina fueron de 125 µg/ml, 31.2 µg/ml, 31.2 µg/ml y 125 µg/ml para *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans*, respectivamente.

Conclusión: Los resultados de este estudio revelaron que la curcumina en bajas concentraciones tiene efecto antimicrobiano sobre cepas de *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans*.

Palabras clave: curcumina; antibacteriano; antifúngico; CMI; microorganismos; compuestos fenólicos; cepas; concentraciones

Abstract

Introduction: Due to the development of resistance of microorganisms to multiple drugs, exhaustive investigations of therapeutic agents derived from natural sources, such as curcumin, have been carried out. Curcumin (diferuloylmethane) is a phenolic compound, the main curcuminoid present in the species *Curcuma longa* L. By virtue of its multiple pharmacological properties (antibacterial, antifungal and anti-inflammatory) it has been of great interest to scientists in recent years. The objective of this study was to evaluate the antimicrobial effect of curcumin through the minimum inhibitory concentration (MIC) on strains of *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*.

Method: The *in vitro* antibacterial activity of curcumin against *E. faecalis* (ATCC 51299), *E. coli* (ATCC 25922) and *S. aureus* (ATCC 25923) was evaluated, following the protocol according to the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) in the document M-07-A8. The *in vitro* antifungal activity of curcumin against *C. albicans* (ATCC 26790) was evaluated following the protocol according to the CLSI recommendations in the documents M27-A.

Results: The MIC values of curcumin were 125 µg/ml, 31.2 µg/ml, 31.2 µg/ml and 125 µg/ml for *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*, respectively.

Conclusion: The results of this study reveal that curcumin in low concentrations has an antibacterial and antifungal effect on strains of *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*.

Keywords: curcumin; antibacterial; antifungal; MIC; microorganisms; phenolic compounds; strains; concentrations

Recibido en: 08-04-2020

Aceptado en: 03-06-2020

Introducción

A través del tiempo se han realizado investigaciones exhaustivas para obtener nuevos medicamentos con actividad antibacteriana y antimicótica, debido al desarrollo de resistencia de bacterias y hongos a múltiples fármacos (Behera & Rath, 2011; Kali *et al.*, 2016; Moghadamtousi *et al.*, 2014). Por lo que resulta relevante estudiar agentes terapéuticos derivados de fuentes naturales como lo es la curcumina.

La curcumina (diferuloilmetano) es un compuesto fenólico, principal curcuminoide de la especie *Curcuma Longa* L. (familia Zingiberaceae) que es producida principalmente en la India, conocida comúnmente como cúrcuma (Aggarwal *et al.*, 2007; Aggarwal & Sung, 2009). La presencia de grupos cromóforos hace a la curcumina fotosensible. La degradación fotoquímica del compuesto acontece de manera independiente al estado físico o entorno químico en que se encuentre; en tanto que la composición, la cinética y los productos de degradación dependen de su estado físico (González *et al.*, 2015). Tradicionalmente, se ha utilizado como un colorante en la industria alimentaria y debido a diversas propiedades farmacológicas (antibacterianas, antifúngicas y antiinflamatorias) ha sido de gran interés para los científicos. De modo que en años recientes investigaciones científicas reportan su potencial terapéutico en enfermedades como: cáncer, artritis, diabetes y aterosclerosis (Mun *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2012; Aggarwal & Harikumar, 2009; Gupta *et al.*, 2013; Hewlings & Kalman, 2017; Shehzad *et al.*, 2013).

En un estudio, se menciona que la curcumina ha demostrado tener una prometedora actividad antibacteriana sobre bacterias grampositivas y gramnegativas (Tyagi *et al.*, 2015). Así mismo, se han realizado investigaciones en cuanto a sus propiedades como antifúngico, que sugieren que este compuesto puede tener un alto potencial al ser empleado contra diferentes cepas de *Candida albicans* (Dovigo *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2012; Martins *et al.*, 2008; Paul *et al.*, 2018).

Cabe destacar que a la fecha no hay estudios en México que evalúen el efecto de la curcumina mediante microdiluciones. Es en este contexto que el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto antimicrobiano de la curcumina sobre cepas de *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *C. albicans*, a través de la concentración mínima inhibitoria (CMI) utilizando microdiluciones de acuerdo con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2009).

Método

Para el estudio de susceptibilidad antibacteriana y antifúngica se llevaron a cabo pruebas de microdilución en caldo de acuerdo con las recomendaciones del CLSI 2009, en sus documentos M-07-A8 y M27-A respectivamente (Cantón *et al.*, 2001). Debido a la coloración que posee el compuesto, se utilizó uno de curcumina (Sigma-Aldrich®, USA) con una pureza de 65 % según la información dada por el fabricante. La actividad antibacteriana de la curcumina fue evaluada contra cepas de referencia del American Type Culture Collection (ATCC), *E. faecalis* ATCC 51299, *E. coli* ATCC 25922 y *S. aureus* ATCC 25923, y su actividad antifúngica contra *C. albicans* ATCC 26790.

Preparación del inóculo

Las cepas bacterianas se cultivaron en placas de agar de soya tripticasa (AST) y la cepa de *C. albicans* en placas de agar dextrosa Sabouraud (ADS) e incubadas a 35 °C por 24 h en una incubadora FE-133felisa® (México). Para el inóculo se preparó una suspensión de bacteriana o fúngica a una turbidez equivalente a 0.5 en la escala de McFarland ($1-2 \times 10^8$ CFU/ml para bacterias y $1-2 \times 10^6$ CFU/ml para levaduras). La suspensión anterior fue diluida 1:20 en caldo

Mueller-Hinton (MH) (Merck, Germany) o medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) y mediante agitación orbital en Vortex-Genie® 2 USA, se homogeneizó completamente.

Método de susceptibilidad antimicrobiana

Se preparó una solución madre de curcumina a una concentración de 100 mg/ml en dimetilsulfóxido (DMSO) (D8418-100 ml). Posteriormente, a partir de la solución madre, se realizaron diluciones seriadas utilizando 2 % de DMSO, para obtener las siguientes concentraciones: 2 mg/ml, 1 mg/ml, 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 62.5 µg/ml, 31.2 µg/ml, 15.6 µg/ml, 7.8 µg/ml, 3.9 µg/ml. Siguiendo las recomendaciones de la prueba estándar del CLSI; a cada una de las soluciones obtenidas se les realizó una dilución 1/50 tomando 100 µl de cada tubo, la cual se transfirió a un nuevo tubo que contenía 4.9 ml de caldo MH para el ensayo con bacterias o RPMI-1640 para *C. albicans*, obteniendo una concentración final de la curcumina dos veces mayor que la concentración final deseada.

Una vez preparados los inóculos y las soluciones de prueba de la curcumina se llenaron las microplacas de 96 pozos utilizando una multipipeta BioPette® (USA). A cada pocillo se le colocaron 100 µL de la solución de curcumina, se probó una concentración sucesiva por cada columna de la microplaca de la concentración mayor a la menor, a partir de la columna 2.

Se incluyó en la primera columna, un control negativo con medio RPMI o caldo de MH y en la 12 un control positivo (MH o RPMI con inóculo), además de dos controles de curcumina sin inóculo en las filas A y B. El ensayo se realizó por triplicado.

Una vez llenas las microplacas se cerraron, se envolvieron convenientemente con una película autoadherente para evitar la evaporación y posteriormente con papel aluminio para impedir el paso de la luz, se incubaron a 35 °C por 24 h. Finalmente, las placas se leyeron a una longitud de onda de 600 nm para medir la absorbancia utilizando el espectrofotómetro Multiskan® FC Microplate Photometer (USA). El efecto de las concentraciones del compuesto sobre el crecimiento de los microorganismos se determinó con el porcentaje de reducción de crecimiento bacteriano mediante la siguiente fórmula:

$$\%RC = CC-AE*100$$

Donde: **%RC** es el porcentaje de reducción de crecimiento bacteriano; **CC** es la absorbancia obtenida para el control de curcumina sin inóculo; y **AE** es la absorbancia obtenida para una determinada concentración del compuesto.

Análisis estadístico

Para el análisis de la información los datos se capturaron en el programa IBM® SPSS® Statistics Versión 22. Se obtuvieron las CMI y la estadística descriptiva de las absorbancias correspondientes al control positivo, negativo y la CMI de cada uno de los microorganismos. Para corroborar las diferencias en el porcentaje de crecimiento calculado de los microorganismos con respecto a las concentraciones de la curcumina se realizaron pruebas de Kruskal Wallis, considerando los valores de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativos.

Resultados

Se determinó que la curcumina tiene actividad antibacteriana a una CMI entre 31.2 y 125 $\mu\text{g/ml}$ para las tres bacterias evaluadas, mientras que para *C. albicans* fue de 125 $\mu\text{g/ml}$ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Microorganismos y sus valores de CMI ($\mu\text{g/ml}$).

Table 1. Microorganisms and their MIC values ($\mu\text{g/ml}$).

Microorganismos	Valores de CMI ($\mu\text{g/ml}$)
<i>E. faecalis</i>	125
<i>E. coli</i>	31.2
<i>S. aureus</i>	31.2
<i>C. albicans</i>	125

En la **Tabla 2** se muestra la estadística descriptiva de las absorbancias correspondientes al control positivo, negativo y la CMI de cada uno de los microorganismos

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las absorbancias correspondientes a la CMI de cada microorganismo.

Table 2. Descriptive statistics of the absorbances corresponding to the MIC of each microorganism.

Microorganismo	Concentraciones	Estadístico				
		Media	Desviación estándar	Mediana	Intervalo de confianza para la media al 95 %	
					Límite inferior	Límite superior
<i>Enterococcus faecalis</i>	Control positivo	.27325	.007704	.27300	.26681	.27969
	125 $\mu\text{g/ml}$.37920	.165218	.45100	.24107	.51733
	Control negativo	.05400	.004071	.05300	.05060	.05740
<i>Staphylococcus aureus</i>	Control positivo	.25288	.035795	.23900	.22295	.28280
	31.2 $\mu\text{g/ml}$.18550	.100396	.22900	.10157	.26943
	Control negativo	.05725	.006453	.05600	.05186	.06264
<i>Escherichia coli</i>	Control positivo	.95928	.051595	.97035	.91614	1.00241
	31.2 $\mu\text{g/ml}$.36311	.260222	.50250	.14556	.58066
	Control negativo	.05138	.005236	.05050	.04700	.05575
<i>Candida albicans</i>	Control positivo	.32088	.023296	.31650	.30140	.34035
	125 $\mu\text{g/ml}$.21425	.148135	.28550	.09041	.33809
	Control negativo	.04200	.005014	.04050	.03781	.04619

Mediante la prueba de Kruskal Wallis se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de crecimiento calculado de los microorganismos con respecto a las concentraciones de curcumina.

Para *E. faecalis*, *E. coli* y *S. aureus* la diferencia fue de $p < 0.001$. Mientras que para *C. albicans* fue $p = 0.009$.

La **Fig. 1** muestra que en el caso de *E. faecalis*, el aumento de la concentración de curcumina a partir de la CMI de 125 $\mu\text{g/ml}$ produjo una reducción del porcentaje de crecimiento. Esta misma tendencia se observó para *E. coli* y *S. aureus*, pero a partir de la CMI de 31.2 $\mu\text{g/ml}$. Para *C. albicans* la CMI se estableció en 125 $\mu\text{g/ml}$, a partir de ahí, al aumentar la concentración se observó una disminución en el porcentaje de crecimiento, no obstante, no es tan clara como en el caso de las bacterias. Sin embargo, en la concentración más alta del compuesto se encontró un aumento en el crecimiento, por lo que parece que la efectividad de la curcumina para *C. albicans* es limitada.

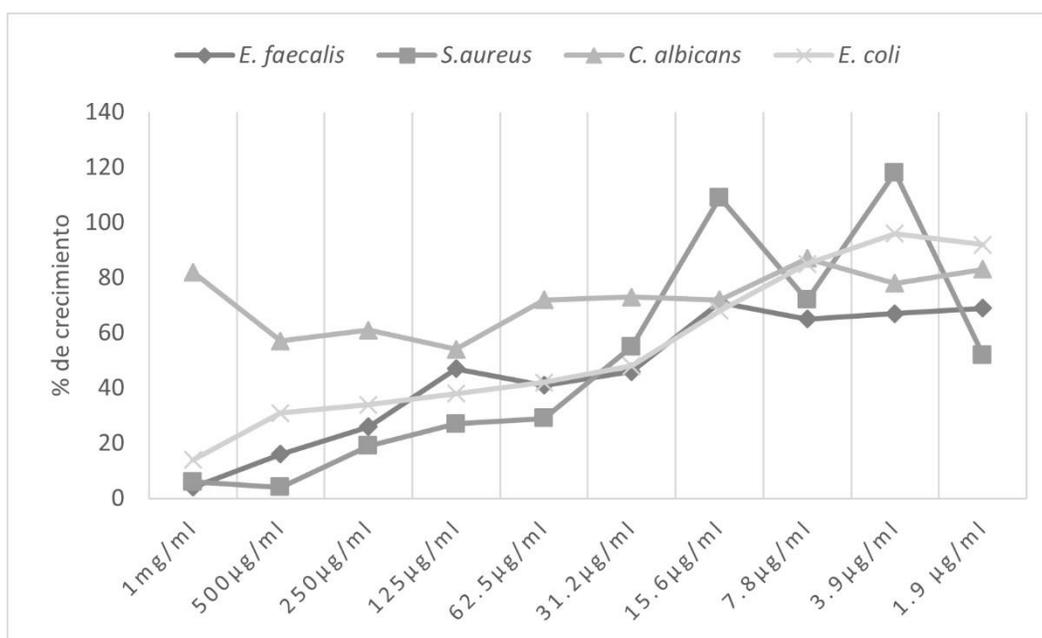


Fig. 1. Porcentajes de crecimiento microbiano de acuerdo con las concentraciones de curcumina.

Fig. 1. Percentages of microbial growth according to curcumin concentrations.

Discusión

Este estudio evaluó la CMI de la curcumina en cepas ATCC, los resultados obtenidos indicaron que la curcumina posee propiedades antibacterianas y antifúngicas. Acorde con esto, diversos estudios muestran su efecto sobre bacterias grampositivas y gramnegativas. Mun *et al.* (2013), reportan una CMI de 250 µg/ml de curcumina contra *S. aureus*, la cual fue determinada mediante microdiluciones, siendo una concentración superior a la observada en el presente estudio.

En otro estudio se reporta un valor de la CMI de la curcumina de 187.5 µg/ml contra *S. aureus*, mediante el método de dilución en caldo (Tajbakhsh *et al.*, 2008), valor significativamente mayor al encontrado por nosotros a 31.2 µg/ml. Esta diferencia puede deberse al método empleado.

Gunes *et al.* (2016), reportaron una CMI de 163 µg/ml contra *E. coli* ATCC 25922 obtenida mediante el método de macrodiluciones, esta concentración es cinco veces mayor a la CMI de 31.2 µg/ml determinada en este trabajo, además, los autores detectaron una CMI de 293 µg/ml contra *E. faecalis*, la cual es el doble de la detectada en nuestros resultados de 125 µg/ml. Es conveniente mencionar que estos autores utilizaron un compuesto de curcumina similar el evaluado en este proyecto, sin embargo, emplearon la cepa de *E. faecalis* ATCC 29212, mientras que en este estudio se utilizó la cepa *E. faecalis* ATCC 51299, lo cual puede explicar las diferencias en sensibilidad. En otro trabajo (Kali *et al.*, 2016), la CMI de curcumina fue de 126.9 µg/ml y 117.4 µg/ml contra aislados productores de biofilm grampositivos y gramnegativos, respectivamente. Además, estos autores sugirieron que la curcumina en combinación con otros antibióticos tiene una sinergia antibacteriana. Estas concentraciones reportadas, a pesar de ser mayores con respecto a las obtenidas en este estudio, concuerdan en que este compuesto tiene una actividad antibacteriana de amplio espectro.

Por otro lado, en un estudio se investigó el proceso de microencapsulación para mejorar la estabilidad y solubilidad de la curcumina. Los resultados del ensayo de actividad antibacteriana y antifúngica *in vitro* y las CMI fueron de 15.7 a 250 µg/ml de curcumina microencapsulada, señalando que fue más eficaz contra hongos que contra bacterias, siendo las grampositivas más sensibles que las gramnegativas (Wang *et al.*, 2009). A este respecto, en el presente trabajo pudimos corroborar un mayor efecto contra *S. aureus* y *E. coli* y menor para *E. faecalis* y *C. albicans*.

En cuanto al efecto antifúngico de la curcumina, los resultados obtenidos determinaron una CMI de 125 µg/ml para *C. albicans*. Dicha actividad ha sido reportada previamente contra este

hongo. En la investigación realizada por Khan *et al.* (2011), evaluaron la actividad antifúngica de la curcumina contra 14 cepas de *Candida*; el compuesto mostró propiedades antifúngicas contra todas las cepas probadas, con una CMI que varía de 250 a 2000 µg/ml, superiores a la determinada en esta investigación. También, Khan *et al.* (2012), reportaron la actividad antifúngica de la curcumina frente a 38 cepas de *Candida* (3 cepas ATCC sensibles al fluconazol, 24 cepas clínicas sensibles al fluconazol y 11 cepas clínicas resistentes al fluconazol) con una CMI₉₀ de curcumina entre 250 y 650 µg/ml para cepas sensibles y entre 250 y 500 µg/ml para cepas resistentes. En otro estudio, la curcumina demostró actividad antifúngica mayor a la observada en este proyecto, con un valor de CMI de 32 µg/ml para *C. albicans*, además, reportan que la combinación de curcumina con anfotericina B mostró una actividad sinérgica contra especies de *Candida* (Tsao & Yin, 2000). En este estudio, el efecto contra *C. albicans* se mostró limitado en cuanto a las dosis, aunque se obtuvo el efecto inhibitorio a una dosis más baja que las reportadas por Khan *et al.* (2012), nuestra concentración a 1 mg/ml mostró efectos contradictorios, aunque cabe mencionar que se utilizó una cepa diferente a la empleada por Khan.

Se puede apreciar que las diferencias encontradas en los resultados de la CMI de la curcumina varían ampliamente en la literatura internacional publicada, es probable que esta variabilidad sea debido al uso de diversos métodos, diferentes preparaciones y concentraciones de curcumina, así como las diferentes especies de microorganismos (Kali *et al.*, 2016). Sin embargo, la curcumina es una sustancia con gran potencial, ya que diversos estudios internacionales respaldan sus efectos. Por otro lado, los resultados de la presente investigación no pudieron ser comparados con otros estudios en México ya que, a la fecha no hay investigaciones publicadas sobre este tema, por lo cual se puede abrir una línea de investigación sobre este compuesto. Debido a que la curcumina ofrece efectos antibacterianos y antifúngicos, su uso o combinación con otros antibióticos podría ser una alternativa prometedora por sus diversas actividades biológicas (Moghadamtousi *et al.*, 2014).

Algo novedoso de esta investigación es que se logró determinar el efecto antibacteriano y antifúngico de la curcumina con CMIs menores a las reportadas en otros estudios sobre cepas de *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans*, a través del ensayo de microdiluciones.

Conclusión

Los resultados de este estudio revelaron que la curcumina en bajas concentraciones (menores a 125 µg/ml) tuvieron un efecto antibacteriano sobre cepas de *E. faecalis*, *E. coli*, y *S. aureus* y un efecto limitado antifúngico contra *C. albicans*. Sin embargo, los efectos de acuerdo a la literatura parecen ser dependientes, entre otras cosas, de las cepas utilizadas, por lo que hacen falta más estudios en nuestro medio que reporten su efectividad, definiendo o en su caso estandarizando adecuadamente el método y tomando en consideración el contexto biológico.

Agradecimientos

Se agradece al personal del Laboratorio de Bioquímica, Microbiología y Patología de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí el apoyo en la realización de este proyecto.

Referencias

- Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune, and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(1), 40-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.06.010>
- Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N., & Ichikawa, H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in experimental medicine and biology*, 595, 1-75. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_1
- Aggarwal, B. B., & Sung, B. (2009). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in pharmacological sciences*, 30(2), 85-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.11.002>
- Behera, R. & Chandi C. R. (2011). Evaluation of Antibacterial Activity of Turmeric (*Curcuma longa* L.) Leaf Essential Oils of Three Different States of India against *Shigella* spp. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 1(2), 125-131. DOI: 10.1080/22311866.2011.10719079

- Cantón, E., Martín E. & Espinel, A. (2001) Pruebas estandarizadas para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. *Revista Iberoamericana de Micología*, 15.1-15.7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2009). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard*. 8th ed. CLSI document M07-A8. Wayne, Penn., USA.
- Dovigo, L. N., Pavarina, A. C., Carmello, J. C., Machado, A. L., Brunetti, I. L., & Bagnato, V. S. (2011). Susceptibility of clinical isolates of *Candida* to photodynamic effects of curcumin. *Lasers in surgery and medicine*, 43(9), 927-934. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.21110>
- Gunes, H., Gulen, D., Mutlu, R., Gumus, A., Tas, T., & Topkaya, A. E. (2016). Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study. *Toxicology and industrial health*, 32(2), 246-250. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748233713498458>
- González, A.J., Sanz, D., Claramunt, R.M., Lavandera, J.L., Alkorta, I. & Elguero J. (2015) Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies, and biological properties. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 81(4), 278-310.
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*, 15(1), 195-218. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*, 6(10), 92. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- Kali, A., Bhuvaneshwar, D., Charles, P. M., & Seetha, K. S. (2016). Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(3), 93-96. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.183265>
- Khan, N., Shreaz, S., Bhatia, R., Muralidhar S., Nikhat M., & Khan L.A. (2011). Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. *Canadian Journal of Microbiology*, 57(3), 204-10.
- Khan, N., Shreaz, S., Bhatia, R., Ahmad, S.I., Muralidhar, S., Manzoor, N. & Khan, L.A. (2012). Anticandidal activity of curcumin and methyl cinnamaldehyde. *Fitoterapia*, 83(3), 434-40.
- Martins, C. V., da Silva, D. L., Neres, A. T., Magalhães, T. F., Watanabe, G. A., Modolo, L. V., Sabino, A. A., de Fátima, A., & de Resende, M. A. (2009). Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 63(2), 337-339. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn488>

- Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., & Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*, 2014, 186864. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/186864>
- Mun, S.H., Joung, D.K., Kim, Y.S., Kang, O.H., Kim, S.B., Seo, Y.S., Kim Y.C., Lee, D.S., Shin, D.W., Kweon, K.T. & Kwon, D.Y. (2013). Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine*, 20(8–9), 714–8.
- Neelofar K., Sheikh S., Bhatia R., Muralidhar S., Manzoor N. & Khan L.A. (2011). Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. *Canadian Journal of Microbiology*, 57(3), 204-10. DOI: <https://doi.org/10.1139/W10-117>
- Neelofar, K., Sheikh S., Bhatia, R., Ahmad, S.I., Muralidhar, S., Manzoor, N. & Khan, L. A. (2012). Anticandidal activity of curcumin and methyl cinnamaldehyde. *Fitoterapia*, 83(3), 434-40.
- Paul, S., Mohanram, K., & Kannan, I. (2018). Antifungal activity of curcumin-silver nanoparticles against fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* species. *Ayu*, 39(3), 182-186. DOI: https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_24_18
- Shehzad, A., Rehman, G. & Lee, Y. S. (2013). Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors*, 39(1), 69-77.
- Tajbakhsh, S., Mohammadi, K., Deilami, I., Zandi, K., Ramedani, E. & Asayesh, G. (2008). Antibacterial activity of indium curcumin and indium diacetylcurcumin. *African Journal of Biotechnology*, 7(21), 3832-5.
- Tsao, S.M. & Yin, M.C. (2000). Enhanced Inhibitory Effect from Interaction of Curcumin with Amphotericin B or Fluconazole against *Candida* Species. *Journal of Food and Drug Analysis*, 8(3), 208-12. DOI: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2831>
- Tyagi, P., Singh, M., Kumari, H., Kumari, A. & Mukhopadhyay, K. (2015). Bactericidal Activity of Curcumin I Is Associated with Damaging of Bacterial Membrane. *PLoS ONE*, 10(3), e0121313.
- Wang, Y., Lu, Z., Wu, H. & Lv, F. (2009). Study on the antibiotic activity of microcapsule curcumin against foodborne pathogens. *International Journal of Food Microbiology*, 136(1), 71-4. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.09.001