

POTENTIAL BIOACTIVITY OF CURCUMIN WITH CHITOSAN NANOENCAPSULATION AS A HOST-DIRECTED APPROACH FOR ADVANCED HERBAL THERAPY OF TUBERCULOSIS IN INDONESIA

Herbal Utilization as Adjuvant Therapy in Antibiotic-Dependent Infectious Diseases

Nabil Athoillah¹

¹Departement of Medicine, Faculty of Medicine, Jember University, Jember

Korespondensi:

Nabil Athoillah

Email Korespondensi:

kaknabil2007@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 14 – 07 – 2024

Selesai revisi: 17-08-2024

DOI :

10.53366/jimki.v10i3.758

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is a deadly tropical infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). The combination of antibiotics as the current TB management raises new problems such as high rates of drug resistance and serious adverse effects on the liver. Alternative therapies that are effective, safe, and affordable in treating TB are needed.

Discussion: One of the therapeutic approaches that can be used to avoid bacterial resistance is Host-Directed Therapy (HDT) because it utilizes the host's capabilities. Curcumin is a yellow-colored polyphenoligment that has a variety of beneficial pharmacological effects including anti-tuberculosis effects through its modulation of the human immune system so that it can be one of the HDTs. However, curcumin still has the major disadvantage of decreased pharmacokinetics because it is easily degraded and its oral bioavailability is poor. To improve its performance, curcumin can be combined with nanoencapsulation agent, chitosan. Curcumin is proven to have the ability to work as HDT from various studies. Curcumin can inhibit the growth of MTB intracellularly while inducing apoptosis in MTB-infected cells. Nanoencapsulation using chitosan is proven in various trials to improve the pharmacokinetic profile and bioavailability of curcumin so that its performance becomes better. The use of curcumin with chitosan nanoencapsulation in Indonesia is very possible because both agents are very easy to produce domestically and have a relatively affordable price.

Conclusion: Nanoencapsulation of herbal curcumin by chitosan has the potential to be an effective, safe, and affordable cutting-edge therapeutic modality in treating TB in Indonesia.

Keywords: HDT, chitosan, curcumin, nanoencapsulation, tuberculosis

e-ISSN : 2721-1924
ISSN : 2302-6391

POTENSI BIOAKTIVITAS KURKUMIN DENGAN NANOENKAPSULASI KITOSAN SEBAGAI PENDEKATAN *HOST-DIRECTED THERAPY* HERBAL MUTAKHIR PADA TUBERKULOSIS DI INDONESIA

Pemanfaatan Herbal sebagai Terapi Adjuvan pada Penyakit Infeksi Bergantung Antibiotik ABSTRAK

Pendahuluan: Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi tropis mematikan yang diakibatkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Kombinasi antibiotik sebagai tatalaksana TBC terkini menimbulkan masalah baru berupa tingginya angka resistensi obat disamping efek merugikannya yang serius terhadap hati. Dibutuhkan alternatif terapi lain yang efektif, aman, dan terjangkau dalam menangani TBC. **Pembahasan:** Salah satu pendekatan terapi yang dapat digunakan untuk menghindari resistensi bakteri adalah *Host-Directed Therapy* (HDT) karena cara kerjanya memanfaatkan kemampuan inang. Kurkumin merupakan pigmen polifenol berwarna kuning yang memiliki beragam efek farmakologi bermanfaat termasuk efek anti-tuberkulosis melalui modulasinya pada sistem imun manusia sehingga dapat menjadi salah satu HDT. Namun, kurkumin masih memiliki kelemahan utama berupa penurunan farmakokinetik karena mudah terdegradasi dan bioavailabilitas oralnya buruk. Untuk meningkatkan performanya, kurkumin dapat dikombinasikan dengan agen nanoenkapsulasi berupa kitosan. Kurkumin terbukti memiliki kemampuan bekerja sebagai HDT dari berbagai hasil studi. Kurkumin dapat melakukan inhibisi terhadap pertumbuhan MTB secara intraseluler sekaligus menginduksi terjadinya apoptosis pada sel yang terinfeksi MTB. Nanoenkapsulasi menggunakan kitosan terbukti dalam berbagai uji coba dapat meningkatkan profil farmakokinetik dan bioavailabilitas kurkumin sehingga performanya menjadi lebih baik. Penggunaan kurkumin dengan nanoenkapsulasi kitosan di Indonesia sangat mungkin dilakukan karena kedua agen tersebut sangat mudah diproduksi di dalam negeri dan memiliki harga yang relatif terjangkau. **Simpulan:** Nanoenkapsulasi herbal kurkumin oleh kitosan berpotensi menjadi modalitas terapi mutakhir yang efektif, aman, dan terjangkau dalam mengobati TBC di Indonesia

Kata Kunci: HDT, kitosan, kurkumin, nanoenkapsulasi, tuberkulosis

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi tropis mematikan yang diakibatkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dengan manifestasi klinis utama berupa batuk kronis, demam, dan gangguan sistem respirasi^[1]. Saat ini, TBC menjadi salah satu fokus kesehatan utama di dunia karena angka morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), angka kejadian baru penyakit TBC telah mencapai angka 9,9 juta pada tahun 2020. Parahnya lagi, sekitar 1,5 juta jiwa telah meninggal akibat penyakit infeksi ini setiap tahunnya^[2]. Tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada TBC membuat penyakit ini menjadi fokus utama bagi negara-negara di dunia. Selain itu, TBC juga tercantum sebagai salah satu target pada *Sustainable Development Goals* (SDGs) nomor 3 “*Good Health and Well-Being*”^[3]. Data pada tahun 2021 menunjukkan bahwa Indonesia merupakan negara dengan Tingkat beban TBC tertinggi kedua di dunia, setelah India^[4]. Estimasi beban TBC di Indonesia berada pada angka 969.000 atau 354 per 100.000 penduduk. Lebih buruk lagi, Estimasi kasus TBC *Multi Drug Resistant* (MDR) pada tahun 2021 meningkat hingga 14% dan berada pada angka 28.000 atau 10 per 100.000 penduduk^[4]. Tingginya angka resistensi ini diakibatkan oleh ketergantungan terhadap antimikroba yang berlebihan dalam jangka panjang sehingga meningkatkan risiko resistensi obat, utamanya pada penderita yang tidak patuh^[4,5].

Penderita TBC yang tidak menerima perawatan dengan baik dan tuntas berpotensi mengalami berbagai macam komplikasi mematikan mulai dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dekstrusi ekstensif paru-paru, hingga TBC diseminata seperti meningitis TBC^[1,5]. Tatalaksana utama TBC yang ada saat ini, yaitu kombinasi isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid menimbulkan masalah baru berupa tingginya angka resistensi obat disamping efek merugikannya yang serius terutama terhadap hati^[6,7]. Untuk itu, diperlukan suatu inovasi yang lebih efektif dan aman dalam mengobati TBC.

Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, saat ini telah banyak dikembangkan agen terapi berbasis ekstrak herbal yang dikombinasikan dengan teknologi mutakhir dalam mengobati penyakit infeksi termasuk TBC. Salah satu terapi herbal yang telah banyak diuji dalam mengobati TBC adalah kurkumin yang ditemukan pada tanaman kunyit (*Curcuma sp.*)^[8]. Kurkumin yang merupakan pigmen polifenol berwarna kuning ini dinilai memiliki fungsi farmakologi bermanfaat yang beraneka ragam termasuk efek anti-tuberkulosis melalui modulasinya pada sistem imun manusia^[9]. Selain itu, agen ini banyak mendapatkan perhatian karena memiliki berbagai keunggulan mulai dari sifatnya yang tidak toksik, harganya yang relatif terjangkau, hingga distribusinya yang mudah ditemukan di Indonesia^[10]. Hal ini dikarenakan produksi kunyit Indonesia terus

mengalami peningkatan. setiap tahunnya. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS), produksi kunyit di Indonesia telah mencapai 205.656.083 Kg^[11]. Selain itu, kunyit Indonesia memiliki kandungan kurkumin sebesar 6% sehingga paling tinggi bila dibandingkan dengan kunyit di negara lain seperti, Ethiopia dan India^[12]. Meski demikian, kurkumin masih memiliki beberapa kelemahan utama yang dapat menghambat efikasinya yaitu, penurunan farmakokinetik karena kelarutan yang buruk, mudah mengalami degradasi, dan bioavailabilitas oral yang rendah^[13].

Saat ini telah ditemukan suatu agen enkapsulasi berupa molekul nano pembawa obat atau *drug delivery system* bernama kitosan (*chitosan*) yang dapat melindungi obat yang berada di dalam enkapsulasinya. Selain itu, penggunaan kitosan juga memiliki keuntungan tersendiri karena zat ini sangat mudah sekali ditemukan di alam.

Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi bioaktivitas kurkumin dengan nanoenkapsulasi kitosan sebagai pendekatan HDTherbal mutakhir pada tuberkulosis di Indonesia

2. PEMBAHASAN

***Host-Directed Therapy* sebagai Pendekatan Terapeutik Tuberkulosis**

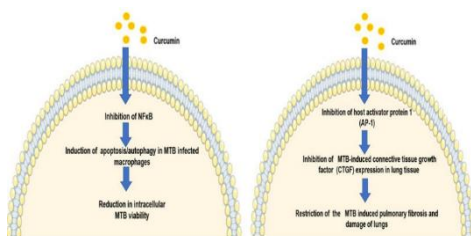
Selama bertahun-tahun, pengobatan TBC umumnya berfokus terhadap “pembunuhan atau penghambatan patogen MTB secara langsung” menggunakan berbagai regimen antimikroba. Berbagai jenis antibiotik telah banyak digunakan untuk mengobati penyakit TBC mulai dari regimen lini pertama seperti isoniazid dan etambutol

hingga obat-obatan lini terakhir seperti linezolid dan bedaquilin^[14]. Namun, setelah dianalisis lebih lanjut, hanya berfokus terhadap penggunaan antimikroba saja ternyata masih memiliki kelemahan berupa terjadinya resistensi terhadap antimikroba karena infeksi dari MTB yang terjadi secara terus-menerus^[15]. Selain itu, beberapa jenis antimikroba memiliki efek samping yang sangat merugikan, apalagi digunakan dalam jangka waktu yang cukup panjang^[16].

Setelah sekian lama cukup terbatas oleh kemampuan antimikroba yang belum terlalu maksimal, akhirnya para peneliti berhasil menemukan suatu pendekatan terapi baru pada tuberkulosis yaitu dengan menggunakan prinsip HDT^[17]. Terapi berbasis HDT ini bekerja dengan meningkatkan sistem imun inang (dalam hal ini manusia) untuk secara efektif dapat membasmi bakteri sekaligus membatasi kerusakan jaringan-jaringan manusia sehingga menekan angka morbiditas dan mortalitas. Selain itu, karena HDT bekerja dengan menargetkan protein inang, potensi bakteri untuk mengalami mutasi akan semakin kecil sehingga mencegah terjadinya resistensi. Mengingat perkembangan berbagai bakteri resisten antibiotik meningkat cukup pesat, penggunaan HDT yang bekerja dengan meningkatkan potensiasi sistem kekebalan manusia berpotensi memberikan efek terapi yang efektif dan aman dalam mengobati pasien dengan TB^[18]. Salah satu jenis HDT yang saat ini dikembangkan adalah terapi berbasis ekstrak tanaman herbal^[19].

Potensi Kurkumin dalam Mengobati Tuberkulosis

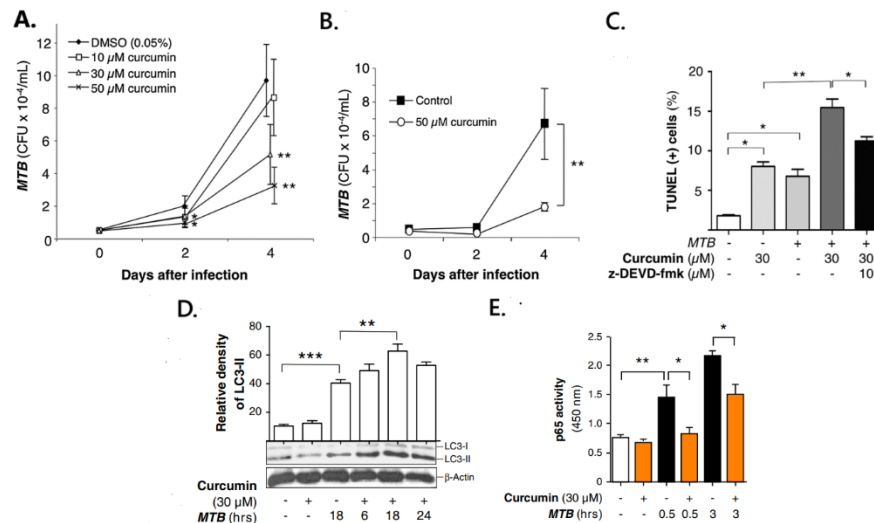
Kurkumin (Curcumin) merupakan polifenol alami utama dari rimpang *Curcuma longa* (kunyit) yang banyak ditemukan di berbagai negara asia termasuk Indonesia^[20,21]. Senyawa berpigmen kuning ini terbukti memiliki berbagai macam efek farmakologi bermanfaat seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri^[22,23]. Literatur menjelaskan bahwa kurkumin dapat mengobati tuberkulosis karena agen ini dapat memodulasi respon sistem imun tubuh melalui dua jalur mekanisme, yaitu: (1) dengan menginduksi apoptosis pada makrofag yang terinfeksi TBC melalui inhibisi terhadap NF κ B dan (2) mengurangi terjadinya fibrosis paru melalui kemampuan inhibisinya terhadap ekspresi CTGF (Gambar 1)^[21].



Gambar 1. Mekanisme kerja kurkumin terhadap bakteri MTB^[24].

Bai *et al* dalam penelitiannya mencoba menguji kemampuan kurkumin dalam mengobati sel THP-1 monosit dan sel makrofag manusia yang terinfeksi MTB. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari berbagai macam

kelompok seperti kelompok kontrol atau DMSO, kelompok terapi kurkumin 10 μ M, kelompok kurkumin 30 μ M, dan kelompok kurkumin 50 μ M. Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kurkumin 50 μ M mampu melakukan inhibisi terhadap pertumbuhan MTB secara signifikan dibandingkan kelompok lain (Gambar 2A-2B). Pemberian kurkumin dengan dosis 30 μ M terbukti dapat menginduksi apoptosis sel THP-1 yang terinfeksi MTB secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa kurkumin (Gambar 2C). Selain itu, pada sel THP-1 yang terinfeksi MTB selama 6-24 jam, pemberian kurkumin 30 μ M juga ditemukan mampu melakukan induksi autofagi lebih baik dibandingkan kelompok terinfeksi tanpa kurkumin yang ditunjukkan oleh meningkatnya ekspresi LC3-II, suatu protein yang dapat dijadikan biomarker pembentukan autofagosom (Gambar 2D). Lebih jauh lagi, pemberian kurkumin dengan dosis yang sama juga terbukti dapat melakukan inhibisi terhadap aktivasi NF κ B (p65) secara signifikan dibandingkan kelompok lain (Gambar 2E). Mengingat NF κ B dapat menginduksi apoptosis sel makrofag terinfeksi dan meregulasi peradangan, inhibisi terhadap NF κ B pada tuberkulosis ini merupakan suatu aktivitas yang penting dalam pengobatan^[25].



Gambar 2. Efek pemberian kurkumin terbukti dapat (A) melakukan inhibisi terhadap pertumbuhan MTB intraseluler pada sel THP-1 dan (B) sel makrofag manusia primer. Selain itu, kurkumin juga terbukti dapat (C) menginduksi apoptosis dan (D) autofagi pada sel THP-1 yang terinfeksi MTB sekaligus (E) menghambat NFκB yang memiliki peranan penting pada penyakit tuberkulosis^[25].

Penelitian mengenai efikasi kurkumin bahkan juga telah diteliti lebih jauh pada strain bakteri MTB yang resisten terhadap lebih dari 5 jenis obat atau TBC MDR dan saat agen ini dikombinasikan dengan obat anti-tuberkulosis lain. Penelitian yang dilakukan oleh Gupta *et al* menunjukkan bahwa kurkumin mampu melakukan inhibisi terhadap pertumbuhan intraseluler strain MTB-MDR melalui modulasinya pada respon host^[26]. Penelitian lain oleh Tousif *et al* yang mencoba mengkombinasikan kurkumin dengan isoniazid pada tikus yang terinjeksi MTB juga menunjukkan hasil yang cemerlang. Pada penelitian *in vivo* tersebut, ditemukan bahwa penggunaan kurkumin bersama isoniazid mampu mempercepat pembersihan mikroorganisme secara dramatis pada paru-paru, mencegah reaktivasi dari MTB, sekaligus mencegah efek hepatotoksik yang diinduksi

antibiotik^[27]. Demikian juga, penelitian Jahagirdar *et al* menemukan bahwa kurkumin yang menjadi kombinasi bagi rifampisin mampu meningkatkan inhibisi terhadap kelangsungan hidup MTB intraseluler^[28].

Berbagai bukti uji praklinik yang disampaikan diatas menunjukkan bahwa pendekatan terapi herbal menggunakan kurkumin merupakan suatu terobosan yang menjanjikan dalam mengobati tuberkulosis. Namun, bagaimanapun juga, terapi berbasis herbal dengan kurkumin ini masih memiliki tantangan utama karena kelarutannya yang buruk dan mudahnya mengalami degradasi ketika bekerja di dalam tubuh manusia^[29,30]. Kedua permasalahan ini sangat berpotensi membuat bioavailabilitas kurkumin menjadi rendah sehingga efikasi terapinya berkurang. Karena itu, diperlukan adanya suatu agen pelindung obat (enkapsulasi) yang dapat melindungi kurkumin agar

menjadikan terapi herbal ini dapat meningkat profil farmakokinetiknya.

Peningkatan Potensi Kurkumin dengan Nanoenkapsulasi Kitosan dalam Mengobati Tuberkulosis

Untuk mengatasi masalah farmakokinetik pada penggunaan kurkumin tunggal, saat ini telah terdapat polimer kationik bernama kitosan yang dapat bertindak sebagai agen enkapsulasi untuk melindunginya. Kitosan sendiri sebenarnya merupakan polimer yang berasal dari kitin, yaitu suatu polisakarida yang ditemukan pada kulit serangga dan jumlahnya cukup melimpah di alam^[31]. Kitosan telah banyak diteliti dan terbukti mampu meningkatkan performa farmakokinetik dan bioavailabilitas obat yang dibawanya, termasuk kurkumin^[32,33]. Penggunaan kitosan sebagai nanopartikel atau nanoenkapsulasi pembawa obat dinilai akan cukup menguntungkan karena agen ini memiliki beberapa sifat potensial seperti biokompatibilitas, hidrofilisitas, biodegradabilitas, non-toksitas, bioavailabilitas tinggi, kesederhanaan modifikasi, kelarutan dalam air, dan ketahanan kimia yang sangat baik^[34]. Selain itu, penggunaan kitosan juga hanya membutuhkan biaya yang relatif murah dan terjangkau.

Saheb *et al* dalam tinjauannya yang mencoba

memaparkan mengenai profil farmakokinetik dan farmakodinamik antara kurkumin bebas (tunggal/serhana) dan kurkumin berbasis kitosan menunjukkan hasil yang begitu cemerlang. Tinjauan tersebut menjelaskan berbagai hasil dari studi eksperimental sebelumnya oleh Wan *et al*, Sharma *et al*, Akhtar *et al*, dan para peneliti lain (Tabel 1). Hasil studi oleh Wan *et al* tersebut menunjukkan bahwa penggunaan enkapsulasi kitosan pada kurkumin terbukti dapat meningkatkan bioavailabilitas hingga 8,4 kali lebih tinggi dibandingkan kurkumin bebas. Penelitian lain oleh Sharma *et al* juga menunjukkan bahwa kelompok kurkumin yang memiliki unsur kitosan memiliki bioavailabilitas hingga 11,5 kali lebih tinggi dibandingkan kurkumin sederhana. Selain itu, penelitian oleh Akhtar *et al* juga menunjukkan fakta mendukung lain yakni, kurkumin dengan nanopartikel kitosan memiliki stabilitas yang lebih baik di plasma dibandingkan kurkumin bebas. Lebih jauh lagi, kurkumin berbasis kitosan terbukti masih terdeteksi dalam darah bahkan hingga 8 jam setelah pemberian oral, hal ini tentu lebih baik dibandingkan kurkumin bebas yang sudah tidak bisa dideteksi 6 jam setelah pemberian terapi^[33].

Tabel 1. Perbandingan profil farmakokinetik antara kurkumin bebas dengan kurkumin berbasis kitosan^[33].

No	Senyawa	Cmaks	Tmaks	T1/2	AUC
1	<i>Cur/CS MPs</i>	270.24 ng/ml	1.3 hr	2.257 hr	156.363 ngh/ml
	<i>Cur</i>	87.06 ng/ml	0.66 hr	0.493 hr	1311.785 ngh/ml
2	<i>Cur/CS NPs</i>	694.4 ± 34.19	3 hr	-	-

		ng/ml			
	<i>Cur</i>	232 ± 44.8 ng/ml	0.5 hr	-	-
3	<i>CS-coated liposome</i>	46.13 µg/ml	-	12.05 hr	416.58 µg/L*hr
	<i>Uncoated liposome</i>	32.12 µg/ml	-	9.79 hr	263.77 µg/L*hr
	<i>Curcumin</i>	35.46 µg/ml	-	3.85 hr	244.77 µg/L*hr
4	<i>Cur-PS-CMs</i>	359.67 ± 39.25 ng/ml	2.00 ± 0.00 hr	3.16 ± 0.50 hr	1184.21 ± 221.07 ng/ml
	<i>Cur-CMs</i>	146.59 ± 16.31 ng/ml	1.40 ± 0.22 hr	-	572.08 ± 27.86 ng/ml
	<i>Cur-PSs</i>	142.61 ± 15.34 ng/ml	1.20 ± 0.27 hr	1.73 ± 0.38 hr	442.53 ± 91.89 ng/ml
	<i>Cur</i>	86.55 ± 9.55 ng/ml	0.60 ± 0.13 hr	1.21 ± 0.23 hr	158.03 ± 11.85 ng/ml
5	<i>Cur/N,O-CMCNPs</i>	16.11 ± 4.58 µg/ml	24 hr	> 72 hr	1105.71 ± 258.42 µg*hr
	<i>5 FU/Cur/N,O-CMC NPs</i>	15.07 ± 0.89 µg/ml	24 hr	> 72 hr	988.5 ± 172.87 µg*hr
6	<i>Cur/M-CS NPs</i>	15.40 ± 4.1 mg/ml	-	27.79 ± 1.43 hr	377.60 ± 97.54 µg*hr
	<i>Cur/CS NPs</i>	28.01 ± 1.51 mg/ml	-	14.93 ± 2.43 hr	388.76 ± 8.54 µg*hr
	<i>Cur solution</i>	104.00 ± 6.1 mg/ml	-	0.23 ± 0.11 hr	56.33 ± 2.2 µg*hr

3. KESIMPULAN

Data-data ini menunjukkan bahwa penggunaan kitosan sebagai nanoenkapsulasi kurkumin merupakan salah satu terobosan terhadap permasalahan bioavailabilitas dari kurkumin. Karena itu, enkapsulasi ini berpotensi untuk meningkatkan performa kurkumin sebagai salah satu obat herbal terapi bagi berbagai macam penyakit infeksi termasuk tuberkulosis, baik di dunia secara umum maupun di Indonesia secara khusus.

Tingginya angka morbiditas, mortalitas, dan resistensi pada penyakit TBC dapat dicegah dengan menggunakan pendekatan konsep *Host-Directed Therapy* (HDT). Kurkumin sebagai salah satu jenis pengobatan herbal terbukti dapat bekerja sebagai HDT dengan memodulasi sistem imun sehingga dapat menekan angka MTB. Enkapsulasi menggunakan kitosan juga terbukti dapat menangani permasalahan farmakokinetik pada kurkumin sehingga meningkatkan performanya. Penggunaan kurkumin

dalam jumlah besar di Indonesia sangat mungkin untuk dilakukan karena bahan tersebut terbilang cukup terjangkau, mudah ditemukan, dan dapat dikembangkan di Indonesia. Oleh karena itu, penggunaan kurkumin dengan nanoenkapsulasi kitosan dapat menjadi jawaban terhadap desakan kebutuhan tatalaksana yang efektif, aman, dan terjangkau dalam mengobati tuberkulosis.

Limitasi dari artikel ini adalah hasil penelitian yang ditampilkan masih dalam tahap *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu, masih belum terdapat data mengenai dosis optimal kurkumin sebagai HDT penyakit TBC. Peneliti berharap dan menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut utamanya uji klinis pada manusia untuk menentukan dosis optimal dengan efek samping yang minimal sehingga memberikan *evidenced based medicine* dan harapan baru bagi penderita TBC di dunia, utamanya di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adigun R, Singh R. Tuberculosis [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
2. Tuberculosis [Internet]. Who.int. 2022. Available from: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>
3. Tujuan 03 [Internet]. SDG Indonesia. 2022 [cited 15 June 2022]. Available from: <https://www.sdg2030indonesia.org/page/11-tujuan-tiga>
4. Kementerian Kesehatan Indonesia DJP dan P. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2022. Kemenkes RI [Internet]. 2023;1–147. Available from: https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/laporan-tahunan-program-tbc-2021/
5. Jilani T, Avula A, Gondal A, Siddiqui A. Active Tuberculosis [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/>
6. Suárez I, Fünfer SM, Rademacher J, Fätkenheuer G, Kröger S, Rybniker J. übersichtsarbeit Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(43):729–35.
7. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Drug-Resistant Tuberculosis. 2015;1–20.
8. Memarzia A, Khazdair MR, Behrouz S, Gholamnezhad Z, Jafarnejhad M, Saadat S, et al. Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of Curcuma longa and curcumin, an updated and comprehensive review. Vol. 47, BioFactors. 2021. 311–350 p
9. Shari J, Rayess Y El, Rizk AA, Sadaka C. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. 2020;11(September):1–23.
10. Moradi Z, Hekmatnia Y, Dalili A, Sadeghi M, Neshat SS, Jamalnia S. Review On the Effects Curcumin on Tumors of. 2021;
11. BPS - Statistics Indonesia. Produksi Tanaman Biofarmaka

- (Obat), 2021-2023 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.bps.go.id/id/statistics-table/2/NjMjMg==/produksi-tanaman-biofarmaka-obat->
12. Salim Z, Munadi E. INFO KOMODITI TANAMAN OBAT. Jakarta: Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia; 2017. 60 p.
 13. Liu W, Zhai Y, Heng X, Che F, Chen W, Zhai G. ST AC. 2016;
 14. Padda I, Reddy K. Antitubercular Medications [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557666/>
 15. Guler R, Brombacher F. Host-directed drug therapy for tuberculosis. Nat Publ Gr [Internet]. 2015;11(10):748–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.1917>
 16. Badrinath M, John S. Isoniazid Toxicity [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531488/>
 17. Frank D.J., Mahon R.N. (2021) Introduction: An Overview of Host-Directed Therapies for Tuberculosis. In: Karakousis P.C., Hafner R., Gennaro M.L. (eds) Advances in Host-Directed Therapies Against Tuberculosis. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56905-1_1
 18. Tobin DM. Host-Directed Therapies for Tuberculosis. 2015;1–16.
 19. Tomioka H, Women Y. Usefulness of Chinese Herbal Medicines as Host-Directed Therapeutics against Mycobacterial Infections : A Review. 2017;45(8):1–15.
 20. Hewlings SJ. Curcumin : A Review of Its Effects on Human Health. 2017;1–11.
 21. Subositi D, Wahyono S. Study of the genus Curcuma in Indonesia used as traditional herbal medicines. 2019;20(5):1356–61.
 22. Nurcholis W, Ambarsari L, Purwakusumah ED. Curcumin Analysis and Cytotoxic Activities of Some Curcuma xanthorrhiza Roxb . Accessions. 2016;(August).
 23. Fu Y, Chen T, Weng L, Huang L, Lai D, Weng C. Biomedicine & Pharmacotherapy Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. Biomed Pharmacother [Internet]. 2021;141(April):111888. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111888>
 24. Barua N, Buragohain AK. Therapeutic potential of curcumin as an antimycobacterial agent. Biomolecules. 2021;11(9):1–13.
 25. Bai X, Oberley-Deegan RE, Bai A, Ovrutsky AR, Kinney WH, Weaver M, et al. Curcumin enhances human macrophage control of Mycobacterium tuberculosis infection. Respirology. 2016;21(5):951–7.
 26. Gupta PK. Inhibition of Intracellular Survival of Multi Drug Resistant Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis in Macrophages by Curcumin. Open Antimicrob Agents J. 2013;4(1):1–5.
 27. Tousif S, Singh DK, Mukherjee S, Ahmad S, Arya R, Nanda R, et

- al. Nanoparticle-formulated curcumin prevents posttherapeutic disease reactivation and reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* following isoniazid therapy. *Front Immunol.* 2017;8(JUN):1–12.
28. Jahagirdar PS, Gupta PK, Kulkarni SP, Devarajan P V. Intramacrophage Delivery of Dual Drug Loaded Nanoparticles for Effective Clearance of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Pharm Sci* [Internet]. 2020;109(7):2262–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.03.018>
 29. Rai M, Pandit R, Gaikwad S, Yadav A, Gade A. Potential applications of curcumin and curcumin nanoparticles: from traditional therapeutics to modern nanomedicine. 2015;4(2):161–72.
 30. Ba AEK, Ba BLA, Cabral V, Navati M, Ms JD, Charafeddine R, et al. Dynamic light scattering. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* [Internet]. 2014;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.004>
 31. Wu Y, Rashidpour A. Chitosan-Based Drug Delivery System: Applications in Fish Biotechnology. 2020;
 32. Sharma M, Sharma R, Jain D, Saraf A. Enhancement of oral bioavailability of poorly water soluble carvedilol by chitosan nanoparticles: Optimization and pharmacokinetic study. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2019;135:246-260.
 33. Saheb M, Fereydouni N, Nemati S, Barreto G, Johnston T, Sahebkar A. Chitosan-based delivery systems for curcumin: A review of pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects. *Journal of Cellular Physiology.* 2019;234(8):12325-12340.
 34. Calixto G, de Annunzio S, Victorelli F, Frade M, Ferreira P, Chorilli M et al. Chitosan-Based Drug Delivery Systems for Optimization of Photodynamic Therapy: a Review. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(7).