

Analog Kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one: Sintesis dan Uji Aktivitas Antimicrobia terhadap Bakteri Kontaminan Produk Darah

Analog Chalcone (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one: Synthesis and Antimicrobial Activity Test against Bacterial Contaminants Blood Products

¹Wiwit Sepvianti, ²Serafica Btari Christiyani Kusumaningrum
¹²STIKES Guna Bangsa Yogyakarta, Indonesia
Email : wiwit.sepvianti@gunabangsa.ac.id

Submisi: 29 Juni 2021; penerimaan: 8 Juli 2021; publikasi 30 Agustus 2021

Abstrak

Penyakit infeksi bakteri masih menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia. Hal ini dipicu dari penggunaan antimicrobia yang tidak tepat di Rumah Sakit, penggunaan microbia yang terlalu lama hingga menyebabkan koloni bakteri resisten, penggunaan antimicrobia yang minim pengawasan dan lambannya perkembangan obat baru antimicrobia. Senyawa kalkon dengan struktur yang istimewa diyakini memiliki potensi sebagai agen antimicrobia. Tujuan penelitian ini adalah melakukan sintesis dan uji aktivitas senyawa analog kalkon dengan karakteristik dua substituen gugus hidroksi di ring A dan B. Senyawa analog kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one berhasil disintesis melalui metode kondensasi Claisen-Schmidt menghasilkan produk reaksi berupa serbuk kristal berwarna kuning pucat dengan rendemen 89,40%. Elusidasi struktur produk reaksi dilakukan menggunakan FTIR dan GC-MS. Hasilnya diperoleh gambaran serapan berbagai gugus fungsi pada produk hasil sintesis dari elusidasi dengan FTIR. Selain itu hasil pengujian dengan GC-MS diperoleh kromatogram dengan satu puncak yang memiliki kemurnian relatif 100% dan ion molekular yang terdeteksi m/z 240 sesuai dengan berat molekul senyawa target (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one. Uji aktivitas antimicrobia dilakukan menggunakan metode difusi kertas cakram, diperoleh hasil bahwa senyawa analog kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one memiliki aktivitas penghambatan kriteria sedang pada bakteri gram positif *Staphylococcus aureus*, dengan capaian diameter zona bening 9,2 mm pada konsentrasi 25,0 ppm. Senyawa ini terindikasi bekerja selektif pada spesies bakteri *Staphylococcus aureus*, karena tidak aktif menghambat pertumbuhan spesies bakteri uji lainnya yaitu *Bacillus sp*; *Escherichia coli* dan *Acinetobacter*.

Kata kunci : aktivitas antimicrobia, analog kalkon, infeksi bakteri.

Abstract

Bacterial infection remains a leading cause of death in the world. It caused by incorrect antimicrobial used in the hospital, bacterial resistance caused by prolonged use of antimicrobial, minimum controlling of antimicrobial utilization, and late development of new antimicrobial drugs. Chalcone compounds with particular structure are believed to have the capability as an antimicrobial agent. The objective of this study is to synthesize and examine the activity of chalcone analogue compound with two hydroxyl substituents groups in ring A and B as a characteristics. Chalcone analogue (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one was successfully synthesized by Claisen-Schmidt condensation method and produced a pale-yellow crystalline powder with 89.40% yield as reaction powder. The elucidation of reaction product structure using FTIR and GC-MS. Furthermore, the GC-MS test was obtained one-peak chromatogram with 100% of relative purity and m/z 240 as molecular ions detected according to the target compound of (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)-prop-2-en-1-one molecular weight. Antimicrobial activity examination was performed by paper disk diffusion method and the result showed that chalcone analog compound (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one has medium inhibition activity to *Staphylococcus aureus* as positive gram bacteria, with the clear zone diameter was 9,2 mm in the 25,00 ppm of concentration. This compound were indicated to work selectively into *Staphylococcus aureus*, because it was not actively inhibit the growth of another bacterial test such as *Bacillus sp.*, *Escherichia coli* and *Acinetobacter*.
Keywords: antimicrobial activity, bacteria infection, chalcone analogue

Pendahuluan

Kasus resistensi antibiotik dilaporkan sebagai salah satu penyebab kematian penduduk dunia. Data dari organisasi kesehatan dunia (WHO) menyebutkan angka kematian akibat resistensi bakteri mencapai 700.000 kasus setiap tahunnya, selain itu WHO memprediksi apabila pengembangan antimicrobia baru tidak diupayakan secara serius maka angka kematian ini dapat meningkat hingga 10.000.000 jiwa pertahun, pada tahun 2050 mendatang (Ferraz *et al.*, 2020). Resistensi multi obat pada bakteri dapat disebabkan oleh pemakaian antimicrobia yang tidak tepat dan penggunaan antimicrobia yang terlalu lama sehingga memudahkan timbulnya kolonisasi dengan bakteri yang resisten obat. Selain itu, lambatnya penemuan antimicrobia baru juga menjadi faktor tidak terkontrolnya kejadian resistensi ini (Adisasmito *et al.* 2004; Kumar *et al.* 2020).

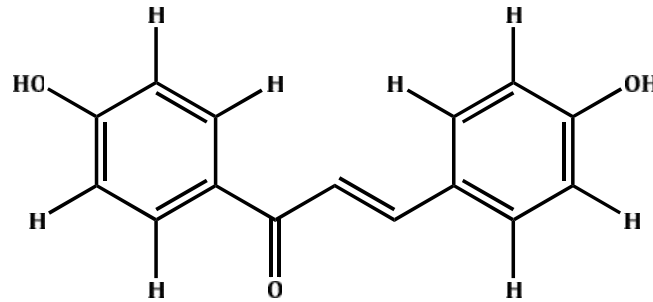
Salah satu pilar kesehatan yang mendapatkan pengaruh cukup besar atas kondisi resistensi antibiotik ini adalah bidang pelayanan darah. Bidang ini bertugas menyediakan produk darah yang aman guna menunjang terapi transfusi darah bagi pasien. Akan tetapi, fakta menunjukkan kontaminasi microbia/ bakteri pada produk darah pada setiap UTD masih tinggi (Astuti *and* Maharani 2014; Kusumaningrum *and* Sepvianti 2020; Tjiptoprajitno *et al.*, 2012). Beberapa faktor yang diduga menjadi sumber kontaminasi bakteri pada produk darah diantaranya adalah produksi kantong darah, venipuncture donor, bakterimia pada pendonor, pemisahan komponen darah, dan saat transfusi darah berlangsung. Bakterimia pada pendonor tidak dapat dideteksi saat seleksi donor, sehingga peluang pendonor yang menjadi carier bakteri sangat besar (Delaney *et al.* 2016; Pirenne, Bartolucci, and Habibi 2017). Besarnya peluang pendonor menjadi carier bakteri diduga disebabkan fenomena resistensi bakteri, yang menyebabkan pengobatan bakteri tidak

berjalan efektif dan kemungkinan penularan melalui transfusi darah juga cukup besar, mengingat saat ini uji saring kontaminasi bakteri hanya terbatas pada bakteri *Treponema pallidum* yaitu bakteri penyebab sifilis (Tjiptoprajitno *et al.* 2012). Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa saat ini sangat penting untuk menemukan senyawa kandidat antimicrobia baru untuk memecahkan permasalahan resistensi antibiotik diberbagai bidang kesehatan termasuk pelayanan darah. Senyawa kalkon dapat menjadi pilihan yang strategis karena diketahui bahwa senyawa ini memiliki struktur yang “istimewa” dengan spektrum yang luas dari sifat farmakologisnya (Syahri *et al.* 2017; ur Rashid *et al.* 2019; Xu *et al.* 2012). Terapi kombinasi antara kalkon sintesis atau kalkon alami dengan antimicrobia menjadi alternatif yang sangat menjanjikan untuk melawan infeksi mikroba yang disebabkan oleh strain multi-drug resistant/ MDR (Dan and Dai 2020; Garcia *et al.* 2020).

Variasi jenis substituen yang terikat pada senyawa kalkon dan variasi letak substituen terikat berpengaruh terhadap aktivitas antimicrobia dari kalkon (Sepvianti and Kusumaningrum, 2019). Beberapa senyawa kalkon teridentifikasi bekerja selektif hanya pada spesies bakteri tertentu namun senyawa kalkon lain juga ada yang bekerja sangat baik pada berbagai spesies bakteri. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Dan and Dai (2020) diketahui bahwa senyawa analog kalkon yang tersubstitusi tiga gugus hidroksi yaitu dua hidroksi di ring A pada C2 dan C4 serta satu hidroksi di ring B pada C4 memiliki aktivitas penghambatan microbia yang sangat baik yaitu pada *Eschericia coli* (31,3 ppm); *Bacillus cereus* (15,5 ppm); *Staphylococcus aureus* (7,8 ppm); *Bacillus subtilis* (31,3 ppm) dan *Erwinia carotovora* (15,5 ppm). Pengujian ini dilakukan dengan metode MIC. Pada penelitian ini disintesis senyawa analog kalkon dengan dua substituen hidroksi, masing-masing satu substituen di ring A

maupun B dan sama-sama terletak di C4. Struktur senyawa analog kimia uji disajikan pada Gambar 1. Adapun spesies bakteri uji yang digunakan adalah isolat bakteri kontaminan pada produk darah *thrombocyte concentrate* dan *packed red cells*. Bakteri isolat produk darah dipilih karena tingginya laporan kasus

kontaminasi bakteri pada produk darah saat ini. Sehingga diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangsih dalam upaya-upaya pengendalian kontaminasi bakteri pada produk darah melalui ditemukannya senyawa yang aktif sebagai antibakteri.



Gambar 1. Struktur Senyawa (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
(Sumber : dokumentasi pribadi/ sumber primer)

Metode Penelitian

Dalam penelitian eksperimen ini, metode yang digunakan untuk mensintesis senyawa target (analog kalkon dengan gugus hidroksi) adalah metode kondensasi Claisen-Schmidt yang menggunakan bahan dasar asetofenon dengan benzaldehid dengan prinsip pelepasan molekul air saat terbentuk ikatan kalkon. Senyawa target yang diperoleh kemudian diuji aktivitas antimicrobianya menggunakan metode difusi kertas cakram, zona bening yang terbentuk akan diukur sebagai kemampuan penghambatan senyawa target terhadap pertumbuhan bakteri. Bahan, alat dan prosedur pelaksanaan penelitian ini diuraikan sebagai berikut:

a. Bahan Sintesis Analog Kalkon

Bahan yang digunakan untuk sintesis analog kalkon berkualitas pro analisis dari Merck yaitu: 4-hidroksibenzaldehid, 4-hidroksiasetofenon, etanol, NaOH, HCl dan akuades. Bahan untuk kromatografi lapis tipis diantaranya adalah etil asetat, n-heksana, kloroform dan plat kromatografi lapis tipis (KLT).

b. Bahan Uji Aktivitas Antimicrobia

Bahan yang digunakan untuk uji aktivitas antimicrobia berasal dari Himedia dan Merck yaitu: media nutrient agar, akuades steril, indikator pH universal, alkohol 70%, *Brain-Heart Infusion* (BHI), chloramphenicol, Dimetil sulfoksida (DMSO), isolat bakteri *Bacillus sp*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* ATCC; *Escherichia coli* dan *Acinetobacter*

c. Alat Penelitian

Alat gelas steril, kertas cakram, kertas saring, timbangan, mikropipet, magnetik stirer, hotplate, autoklaf, timbang elektronik (Libror EB-330, Shimadzu), autoklaf, inkubator 5% CO₂ (NAPCO model 6200, Heraeus) dan *Laminary Air Flow* (LABCONCO Purifier Class II Biosafety Cabinet, Delta Series). Alat identifikasi struktur senyawa: spektrofotometer *fourier transform infrared* (FTIR, Shimadzu Prestige 21) dan kromatografi gas-spektrometer massa (GC-MS, AGILENT GC tipe 5973 Shimadzu QP 2010S).

d. Prosedur Kerja

1) Sintesis Analog Kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one

Sintesis melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt, 4-hidroksibenzaldehid (2 mmol) sebelumnya juga sudah dilarutkan dalam 5 mL etanol. Selanjutnya campuran diaduk dalam suhu kamar selama 24 jam. reaksi dimonitoring menggunakan kromatografi lapis tipis. Setelah reaksi selesai, campuran ditambahkan dengan es akuades dan diberikan tetes demi tetes larutan HCl 2M hingga terbentuk endapan, endapan kemudian disaring dengan kertas saring dan dikeringkan. Produk reaksi dikarakterisasi menggunakan FTIR dan GC-MS. Prosedur ini diadaptasi dan dimodifikasi dari Ferraz *et al.* (2020); Sepvianti *and* Kusumaningrum (2019).

2) Uji Aktivitas Antimicrobia

Senyawa (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one dilarutkan dalam dimetilsulfoksida (DMSO) dengan variasi konsentrasi 6,25 ppm; 12,5 ppm dan 25 ppm. DMSO merupakan pelarut yang menjadi kontrol negatif sedangkan kontrol positif digunakan antibiotik chloramphenicol 10%. Pada media agar bakteri yang sudah memadat dimasukkan cakram kertas berdiameter 3 mm, yang telah dicelupkan ke dalam larutan uji. Pengamatan zona hambat bakteri dilakukan setelah 18 jam masa inkubasi. Diameter zona hambat yang terbentuk diukur secara manual dengan jangka sorong. Prosedur kerja ini telah memperoleh *ethical clearance* dengan nomor KE-FK-0146-EC-2021.

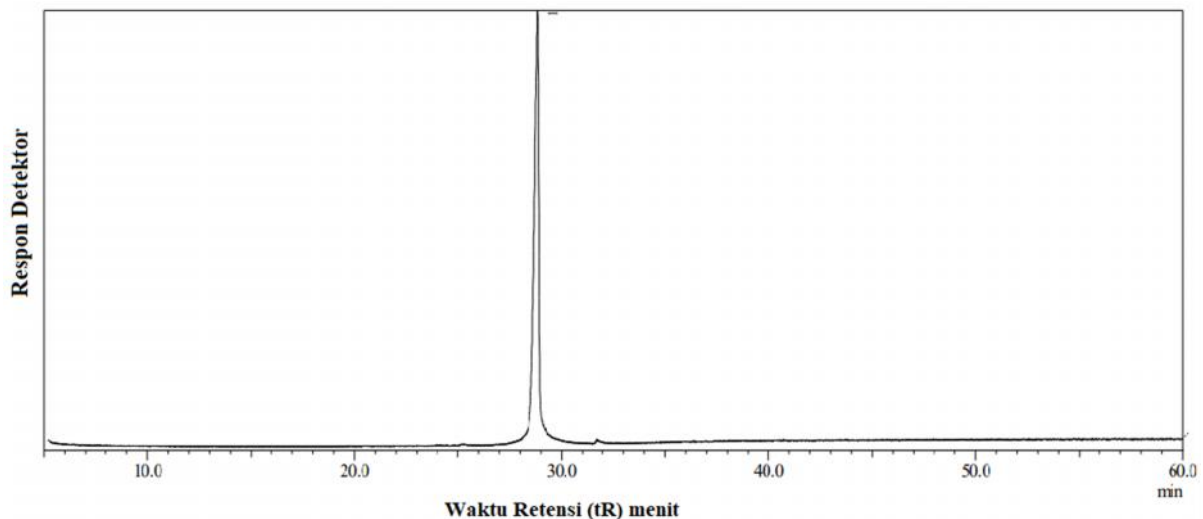
Hasil dan Pembahasan

Senyawa analog kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one

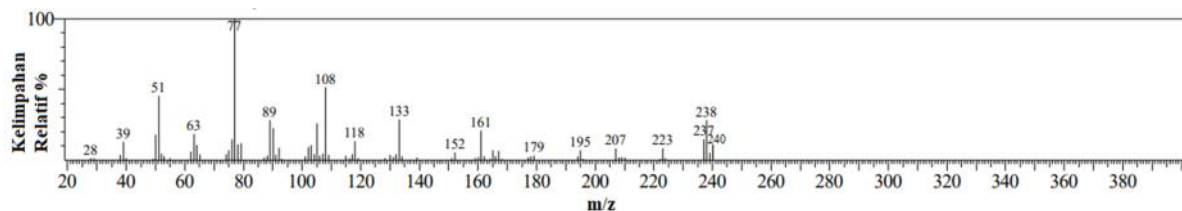
dilarutkan dalam 5 mL etanol kemudian ditambahkan 50% NaOH 10 tetes. Campuran ini diaduk selama 2 menit, kemudian ditambahkan 4-hidroksiasetofenon (2 mmol) yang

disintesis dari 4-hidroksibenzaldehid dengan 4-hidroksiasetofenon menggunakan katalis basa NaOH. Reaksi yang berlangsung dalam pelarut etanol ini disebut kondensasi Claisen-Schmidt, berlangsung pada suhu kamar selama 24 jam. Produk reaksi yang diperoleh berupa endapan berwarna kuning pucat, dengan rendemen sebesar 89,40%. Pembuktian struktur senyawa dilakukan menggunakan FTIR dan GC-MS. Hasil analisis FTIR menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3148 cm^{-1} yang merupakan serapan vibrasi rentangan dari gugus hidroksi (-OH), serapan ini didukung dengan munculnya serapan vibrasi -C-O-fenolik pada 1165 cm^{-1} . Adapun serapan khas senyawa kalkon yaitu serapan medium C=C terbentuk pada 1583 cm^{-1} , selaras dengan pernyataan Xu *et al* (2019) bahwa kisaran C=C aromatik senyawa kalkon antara $1560\text{-}1588\text{ cm}^{-1}$.

Analisis lebih lanjut dilakukan menggunakan GC-MS menghasilkan kromatogram GC dengan 1 puncak pada waktu retensi (tR) 28,859 menit dan kemurnian relatif 100% (Gambar 2). Spektrum massa senyawa memiliki ion molekular (M^+) yang sesuai dengan berat molekul dari senyawa analog kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one yaitu sebesar 240 (Gambar 3). Fragmentasi yang dialami ion molekular (M^+) dimulai dengan pelepasan radikal H dan menghasilkan fragmen m/z 239. Selanjutnya terjadi pelepasan radikal OH yang menghasilkan fragmen m/z 223. Fragmentasi berikutnya adalah pelepasan radikal $C_9H_9O_3$ menghasilkan fragmen m/z 77 yang merupakan *base peak*. Spektrum massa dan fragmentasi yang diperoleh makin memperkuat dugaan produk hasil sintesis merupakan analog kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one.



Gambar 2. Kromatogram GC Senyawa (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one



Gambar 3. Spektra massa senyawa (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one

Uji antimicrobia dilakukan dengan metode difusi cakram kertas, dimana senyawa kalkon diujikan terhadap empat jenis isolat bakteri yaitu *Bacillus sp*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* ATCC; *Escherichia coli* dan

Acinetobacter. Pengamatan zona hambat dilakukan setelah 18 jam paparan senyawa kalkon terhadap bakteri, pengukuran dilakukan secara manual dengan jangka sorong dan diperoleh hasil sebagaimana disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Zona Hambat Microbia Senyawa(E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one

Konsentrasi Senyawa Uji (ppm)	Diameter Zona Hambat Senyawa Uji (mm)				
	Bakteri gram positif			Bakteri gram negatif	
	<i>Bacillus sp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC	<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter</i>
6,25	0	7,9	6,2	0	0
12,5	0	8,6	7,5	0	0
25,0	1,8	9,2	8,0	0	0
Kontrol Positif	22,0	29,2	21,6	24,4	28,2
Kontrol Negatif	0	0	0	0	0

Keterangan:

Kontrol Positif= Chloramphenicol

Kontrol Negatif= DMSO

Berdasarkan data zona hambat microbia senyawa(E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one yang disajikan pada Tabel 1. diketahui bahwa senyawa analog kalkon ini tidak memiliki aktivitas antimicrobia pada strain bakteri dari gram negatif yaitu *Escherichia coli*

dan *Acinetobacter*. Dimana dari ketiga variasi konsentrasi senyawa uji yang digunakan tidak ada yang menimbulkan zona bening/ zona hambat setelah 18 jam masa paparan senyawa uji terhadap bakteri. Penelitian yang dilakukan Dan and Dai (2020) untuk jenis analog kalkon

yang hampir serupa yaitu tersubstitusi gugus hidroksi di ring A maupun B menunjukkan bahwa senyawa kalkon memiliki aktivitas penghambatan terhadap *Escherichia coli* pada konsentrasi 31,3 ppm. Maka jika dibandingkan dengan penelitian Dan and Dai (2020) dapat dikatakan bahwa konsentrasi senyawa uji kalkon pada penelitian ini masih terlalu kecil untuk menimbulkan aktivitas penghambatan pada bakteri gram negatif *Escherichia coli* dan *Acinetobacter*.

Aktivitas antimicrobia senyawa analog kalkon terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* ATCC sudah muncul pada konsentrasi senyawa uji 6,25 ppm dengan diameter zona bening berturut-turut 7,9 mm dan 6,2 mm. Menurut Sepvianti and Kusumaningrum (2019) senyawa uji dikatakan memiliki aktivitas penghambatan pada kriteria “cukup” jika memiliki diameter daya hambat di atas 6 mm. Adapun pada konsentrasi senyawa uji yang lebih tinggi yaitu pada 25 ppm dicapai diameter zona hambat bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* ATCC berturut-turut 9,2 mm dan 8,0 mm. Aktivitas tunggal senyawa analog kalkon pada konsentrasi yang rendah ini, berpotensi untuk dilanjutkan pada penelitian uji sinergitas senyawa kalkon dengan obat antimicrobia resisten (Garcia et al. 2020). Berdasarkan data pada Tabel 1 juga diperoleh informasi bahwa senyawa analog kalkon ini hanya memberikan penghambatan pada bakteri *Staphylococcus aureus*, bahkan pada sesama bakteri gram positif lainnya yaitu *Bacillus sp* senyawa ini hanya mampu memberikan diameter zona hambat 1,8 mm pada konsentrasi 25,0 ppm. Terdapat dua dugaan terkait hasil penelitian ini, dugaan pertama senyawa analog kalkon ini bekerja selektif karena hanya bekerja pada bakteri *Staphylococcus aureus* saja. Dugaan kedua adalah konsentrasi senyawa uji masih terlalu kecil untuk menimbulkan aktivitas penghambatan pada bakteri

Bacillus sp, karena pada penelitian Dan and Dai (2020) senyawa kalkon trihidroksi menunjukkan aktivitas penghambatan pada bakteri *Bacillus subtilis* di konsentrasi 31,3 ppm dengan metode MIC.

Selain kedua dugaan yang telah dijabarkan di atas, terdapat alasan lain tentang mengapa senyawa kalkon uji lebih aktif pada bakteri gram positif dibandingkan gram negatif. Hal ini dikarenakan bakteri gram positif hanya memiliki satu membran plasma tunggal yang dikelilingi dinding peptidoglikan sedangkan bakteri gram negatif memiliki membran plasma ganda yang diselimuti membran luar permeabel dan diperkuat dengan keberadaan dinding sel tebal peptidoglikan diantara membran gandanya (Kusumaningrum and Sepvianti 2020), sehingga berdasarkan karakteristik yang dimiliki kedua gram bakteri ini sudah dapat menjelaskan mengapa gram positif lebih sensitif pada kehadiran senyawa antibakteri karena membran dan dinding sel yang merupakan pertahanan sel bakteri lebih lemah dibandingkan bakteri gram negatif. Hasil uji serupa juga diperoleh Chen et al (2010), yaitu kalkon rhodanin yang disintesis menunjukkan aktivitas penghambatan yang lebih baik pada bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus* ATCC kode RN4220 ; 503 dan 209) dengan konsentrasi minimum penghambatan 4 ppm sedangkan kemampuan penghambatan senyawa kalkon rhodanin pada bakteri gram negatif (*Escherichia coli* kode CCARM 1924 dan 1356) lebih lemah dengan konsentrasi minimum penghambatan di atas 64 ppm.

Kesimpulan dan Saran

Senyawa(E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one berhasil disintesis melalui metode kondensasi Claisen-Schmidt dengan rendemen 89,40% dan menghasilkan produk reaksi berupa serbuk kristal berwarna kuning pucat yang memiliki kemurnian relatif 100% dengan m/z 240 (dibuktikan melalui GC-MS). Hasil uji aktivitas antimicrobia

senyawa ini menunjukkan adanya aktivitas penghambatan pada bakteri *Staphylococcus aureus*.

Saran penelitian lanjutan berupa uji aktivitas antimicrobia senyawa kalkon yang dikombinasikan dengan antimicrobia resisten, untuk diketahui apakah kalkon dapat bekerja secara sinergi dengan obat yang masuk dalam daftar *multi resistant drug* (MDR).

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih dihaturkan kepada KEMENRISTEK/ BRIN Republik Indonesia atas bantuan dana penelitian yang telah diberikan dan STIKES Guna Bangsa Yogyakarta atas dukungan fasilitas Laboratorium.

Referensi

- Adisasmito, Amar W., Sri Rezeki, S. Hadinegoro, W. Amar, Spa Kelompok Adisasmito, Infeksi Kerja, Harapan Rsab, and Jakarta Kita. 2004. "Infeksi Bakteri Gram Negatif Di ICU Anak: E Infeksi Bakteri Gram Negatif Di ICU Anak: Epidemiologi, Pidemiologi, Pidemiologi, Manajemen Antibiotik Dan Pencegahan Manajemen Antibiotik Dan Pencegahan." *Sari Pediatri* 6(1):32–39.
- Astuti, Dewi, and Eva Ayu Maharani. 2014. "Identifikasi Bakteri Yang Mengontaminasi Konsentrat Trombosit." *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kesehatan* 2(IDENTIFIKASI BAKTERI YANG MENGONTAMINASI KONSENTRAT TROMBOSIT):61–67.
- Chen, Zhen Hua, Chang Ji Zheng, Liang Peng Sun, and Hu Ri Piao. 2010. "Synthesis of New Chalcone Derivatives Containing a Rhodanine-3-Acetic Acid Moiety with Potential Anti-Bacterial Activity." *European Journal of Medicinal Chemistry* 45(12):5739–43. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.09.031.
- Dan, Wenjia, and Jiangkun Dai. 2020. "Recent Developments of Chalcones as Potential Antibacterial Agents in Medicinal Chemistry." *European Journal of Medicinal Chemistry* 187:1–20. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111980.
- Delaney, Meghan, Silvano Wendel, Rachel S. Bercovitz, Joan Cid, Claudia Cohn, Nancy M. Dunbar, Torunn O. Apelseth, Mark Popovsky, Simon J. Stanworth, Alan Tinmouth, Leo Van De Watering, Jonathan H. Waters, Mark Yazer, and Alyssa Ziman. 2016. "Transfusion Reactions: Prevention, Diagnosis, and Treatment." *The Lancet* 388(10061):2825–36. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6.
- Ferraz, Carlos A. N., Saulo R. Tintino, Alexandre M. R. Teixeira, Paulo N. Bandeira, Hécio S. Santos, Beatriz G. Cruz, Carlos E. S. Nogueira, Talysson F. Moura, Raimundo L. S. Pereira, Diniz M. Sena, Thiago S. Freitas, Janaina E. Rocha, and Henrique D. M. Coutinho. 2020. "Potentiation of Antibiotic Activity by Chalcone (E)-1-(4'-Aminophenyl)-3-(Furan-2-Yl)-Prop-2-En-1-One against Gram-Positive and Gram-Negative MDR Strains." *Microbial Pathogenesis* 148(April). doi: 10.1016/j.micpath.2020.104453.
- Garcia, T. R., T. S. de Freitas, H. S. dos Santos, P. N. Bandeira, M. S. S. Julião, J. E. Rocha, C. E. S. Nogueira, R. L. S. Pereira, A. C. H. Barreto, P. T. C. Freire, H. D. M. Coutinho, and A. M. R. Teixeira. 2020. "Structural, Vibrational and Electrochemical Analysis and Antibiotic Activity Study of Chalcone (2E)-1-(3',-Methoxy-4',-Hydroxyphenyl)-3-(3-Nitrophenyl)Prop-2-En-1-One." *Journal of Molecular Structure* 1216. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128358.
- Kumar, Kodide Santhosh, V. Siddaiah, J. D. Lilakar, and Arram Ganesh. 2020. "An Efficient Continuous-Flow Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of Novel 1,2,3-Triazole-Furan Hybrid Chalcone Derivatives." *Chemical Data Collections* 28:100457. doi: 10.1016/j.cdc.2020.100457.
- Kusumaningrum, Serafica Btari Christiyani, and Wiwit Sepvianti. 2020. "Identifikasi Bakteri Kontaminan Pada Produk Darah Thrombocyte Concentrate." 10(2).
- Maria Nuraeni. (2020). Perbandingan Nilai Hematokrit Darah Vena Metode Otomatis Dan Darah Kapiler Metode Mikro Hematokrit. *Jurnal Kesehatan Saelmakers PERDANA (JKSP)*, 3(2),

- 296-300.
<https://doi.org/10.32524/jksp.v3i2.220>
- Pirenne, F., P. Bartolucci, and A. Habibi. 2017. "Management of Delayed Hemolytic Transfusion Reaction in Sickle Cell Disease: Prevention, Diagnosis, Treatment." *Transfusion Clinique et Biologique* 24(3):227–31. doi: 10.1016/j.tracli.2017.05.016.
- Pranata, L. (2018). Pengaruh Wet Cupping terhadap Kadar Hemoglobin Darah Vena Orang Sehat. *Sriwijaya Journal Of Medicine*, 1(3), 139-142.
- Pranata, L. (2018). Pengaruh Hijamah Terhadap Kadar Eritrosit Dan Hematokrit Darah Vena Orang Sehat. *Jurnal Kesehatan Saelmakers PERDANA*, 1(2), 72-78.
- Sepvianti, Wiwit, Serafica Btari, and Christiyani Kusumaningrum. n.d. "Dimethoxychalcone Dimetoksikalkon." 37–39.
- Sepvianti, Wiwit, and Serafica Btari Christiyani Kusumaningrum. 2019. "Antibacterial Assay of 2'-Hydroxy-4',6',4-Trimethoxychalcone and 4-Methoxychalcone Against Gram Positive and Gram Negative Bacteria." *Jurnal Riset Kesehatan* 8(2):17–20. doi: 10.31983/jrk.v8i2.5378.
- Syahri, Jufrizal, Emmy Yuanita, Beta Achromi Nurohmah, Ria Armunanto, and Bambang Purwono. 2017. "Chalcone Analogue as Potent Anti-Malarial Compounds against Plasmodium Falciparum: Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Simulation Study." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7(8):675–79. doi: 10.1016/j.apjtb.2017.07.004.
- Tjiptoprajitno, Nur Achmad, Aryati Aryati, and I. Ketut Sudiana. 2012. "Analisis Produk Darah Thrombocyte Concentrate Di Palang Merah Indonesia Surabaya." *Jbp* 14(3).
- ur Rashid, Haroon, Yiming Xu, Nasir Ahmad, Yaseen Muhammad, and Lisheng Wang. 2019. "Promising Anti-Inflammatory Effects of Chalcones via Inhibition of Cyclooxygenase, Prostaglandin E₂, Inducible NO Synthase and Nuclear Factor Kb Activities." *Bioorganic Chemistry* 87(December 2018):335–65. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.03.033.
- Xu, Li Li, Chang Ji Zheng, Liang Peng Sun, Jing Miao, and Hu Ri Piao. 2012. "Synthesis of Novel 1,3-Diaryl Pyrazole Derivatives Bearing Rhodanine-3-Fatty Acid Moieties as Potential Antibacterial Agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* 48:174–78. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.12.011.
- Xu, Man, Piye Wu, Fan Shen, Jiayou Ji, and K. P. Rakesh. 2019. "Chalcone Derivatives and Their Antibacterial Activities: Current Development." *Bioorganic Chemistry* 91(April):103133. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103133.