

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA KALKON TERHADAP BAKTERI KONTAMINAN PRODUK DARAH GRAM NEGATIF DAN POSITIF

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST OF CHALCONE AGAINST BLOOD PRODUCT CONTAMINANT BACTERIA NEGATIVE AND POSITIF GRAM

Wiwit Sepvianti^{1*}, Serafica Btari Christiyani Kusumaningrum¹

¹ Program Studi Diploma III Teknologi Bank Darah, STIKES Guna Bangsa Yogyakarta, Indonesia

*Korespondensi: wiwit.sepvianti@gunabangsa.ac.id

ABSTRAK

Pengembangan antibiotik berbasis kalkon telah banyak dilakukan dewasa ini, variasi letak dan jenis gugus fungsi dilakukan untuk menemukan senyawa kalkon dengan aktivitas penghambatan bakteri paling baik. Akan tetapi, kendala yang dihadapi adalah tidak semua variasi senyawa kalkon menunjukkan aktivitas penghambatan bakteri yang baik. Adapun *trend* peningkatan maupun penurunan aktivitas antibakteri akibat variasi letak dan jenis substituen pada kalkon sulit untuk dideteksi, sebab data pembandingan aktivitas penghambatan senyawa kalkon tidak terkini atau tidak lagi relevan dengan kondisi saat ini dimana bakteri uji telah mengalami mutasi sebagai bentuk adaptasi atau perlawanan terhadap antibiotik. Penelitian ini dilakukan untuk memberikan data terkini kemampuan aktivitas antibakteri senyawa kalkon terhadap bakteri gram negatif dan positif.

Sintesis senyawa kalkon dilakukan melalui kondensasi Claisen-Schmidt dan uji aktivitas dengan metode difusi agar. Rendemen senyawa kalkon yang diperoleh pada penelitian ini sebesar 96,15%, dengan persen kemurnian berdasarkan hasil GC-MS adalah 100%. Aktivitas penghambatan senyawa kalkon pada bakteri Gram negatif *Escherichia coli* berada pada kategori kuat dengan nilai penghambatan sebesar 81,30% sedangkan pada *Acinetobacter* lemah dengan persentase 43,0%. Pada bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus* kemampuan penghambatannya cukup kuat dengan persentase sebesar 64,0%, sedangkan pada *Staphylococcus epidermidis* dan *Bacillus sp* aktivitas penghambatannya lemah dengan persentase sebesar 35,5% dan 43,0%. Senyawa kalkon memiliki aktivitas yang kuat pada bakteri Gram Negatif dan cenderung cukup kuat pada bakteri Gram Positif.

Kata Kunci: antibakteri, kalkon, Gram negatif, Gram positif

ABSTRACT

The development of chalcone-based antibiotics has been widely carried out today, variations in the location and type of functional groups were carried out to find chalcone with the best bacterial inhibitory activity. However, the obstacle faced was that not all variations of chalcone showed good bacterial inhibitory activity. The trend of increasing or decreasing antibacterial activity due to variations in the location and type of substituent in chalcone is difficult to detect, because comparative data on the inhibitory activity of chalcone are not current or are no longer relevant to current conditions where the test bacteria have mutation as a form of adaptation or resistance to antibiotics. This research was conducted to provide current data on the antibacterial activity of chalcone against gram-positive and gram-negative bacteria.

Chalcone was synthesized by Claisen-Schmidt condensation and activity test by diffusion method. The yield of chalcone obtained in this study was 96.15%, with the percent purity based on the results of GC-MS was 100%. Inhibitory activity of chalcone on gram-negative bacteria *Escherichia coli* is in the strong category with an inhibitory value of 81.30% while *Acinetobacter* is weak with a percentage of 43.0%. In gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* the inhibitory ability is moderate with a percentage of 64.0%, while in *Staphylococcus epidermidis* and *Bacillus sp* the inhibitory activity is weak with a percentage of 35.5% and 43.0%, respectively. Chalcone have strong activity on Gram-negative bacteria and tend to be moderate on Gram-positive bacteria.

Keywords: antibacterial, chalcone, Gram-negative, Gram-positive

PENDAHULUAN

Angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi diberbagai negara berkembang seperti Indonesia, banyak disebabkan oleh penyakit infeksi (Novard dkk., 2019). Pemicu penyakit infeksi ini adalah mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur dan protozoa. Bakteri dan virus dapat masuk ke dalam tubuh dengan mudah melalui berbagai media baik itu udara, makanan, minuman bahkan juga transfusi darah (Kusumaningrum dan Sepvianti, 2020). Selain itu, bakteri dan virus juga tidak mudah dideteksi kehadirannya selayaknya jamur sehingga lebih sulit melakukan antisipasi pada bakteri dan virus.

Selaras dengan tingginya kasus infeksi bakteri maka angka penggunaan antibiotik pun meningkat. Peningkatan penggunaan antibiotik yang tidak diimbangi dengan kontrol yang ketat, tentunya memunculkan risiko resistensi bakteri, yaitu kondisi saat bakteri tidak lagi rentan pada antibiotik yang diberikan (Dirga dkk., 2021). Kejadian resistensi bakteri inilah yang kemudian mendorong untuk terus dilakukan penelitian ke arah penemuan antibiotik baru yang memiliki efikasi optimal untuk mengobati penyakit infeksi (Rossiter dkk., 2017; Ikhtiarudin dkk., 2020). Salah satu senyawa yang banyak dikembangkan sebagai antibiotik adalah senyawa kalkon. Senyawa metabolit sekunder ini memiliki gugus keton α , β tak jenuh atau disebut juga gugus etilen keto ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$) yang berperan sebagai antibakteri (Xu dkk., 2019; Ferraz dkk., 2020; Sepvianti dan Kusumaningrum, 2021a). Sejak banyak dilaporkan sebagai senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri, banyak penelitian yang kemudian berfokus pada sintesis turunan senyawa kalkon dengan tujuan meningkatkan kemampuan penghambatan senyawa terhadap bakteri. Variasi turunan kalkon dengan berbagai substituen kemudian banyak dilaporkan beserta jalur sintesis dan aktivitas farmakologisnya sebagai antibakteri (Dan dan Dai, 2020). Keberhasilan sintesis variasi turunan kalkon dalam meningkatkan aktivitas antibakteri, selalu dibandingkan dengan aktivitas yang dimiliki senyawa kalkon tanpa substituen. Namun, data terkait aktivitas antibakteri senyawa kalkon tanpa substituen sudah lama tidak diperbarui sedangkan bakteri dari tahun ke tahun terus mengalami adaptasi dan perubahan. Jika data pembandingan tersebut terus digunakan tentu kiranya sudah tidak relevan dengan keadaan bakteri saat ini, sehingga dirasa sangat perlu melakukan *update* data kemampuan aktivitas senyawa kalkon terhadap berbagai jenis bakteri. Penelitian ini akan berfokus pada sintesis senyawa kalkon dan pengujian aktivitas antibakterinya terhadap varian bakteri Gram Negatif dan Positif dengan tujuan melakukan perbaruan data aktivitas senyawa kalkon sebagai antibakteri.

METODE PENELITIAN

Sintesis senyawa kalkon dilakukan dengan metode kondensasi Claisen-Schmidt dan pengujian aktivitas antibakteri senyawa kalkon dilakukan dengan metode difusi agar. Metode penelitian telah memperoleh izin etik dengan nomor: KE-FK- 0146-EC-2021, yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Alat Sintesis Senyawa Kalkon

Alat yang digunakan untuk sintesis dan karakterisasi senyawa kalkon: alat alas bulat, gelas beaker, erlenmeyer, corong kaca, magnetic stirrer, stirrer, labu pengenceran, pengaduk gelas, timbangan digital, gelas arloji, kertas saring, pH meter, plat KLT, spektrofotometer *fourier transform infrared* (FTIR, Shimadzu Prestige 21) dan kromatografi gas-spektrometer massa (GC-MS, AGILENT GC tipe 5973 Shimadzu QP 2010S).

Alat Uji Aktivitas Antibakteri

Alat gelas steril, mikropipet, tip biru, tip kuning, pipet, batang pengaduk, stirer, hotplate, timbang elektronik, autoklaf, inkubator 5% CO_2 dan *Laminary Air Flow*.

Bahan Sintesis Senyawa Kalkon

Bahan kimia yang digunakan memiliki kualitas Pro-analisis dari Sigma-Aldrich: asetofenon, benzaldehida, natrium hidroksida, asam klorida, metanol, aquadest.

Bahan Uji Aktivitas Antibakteri

Media nutrisi agar/NA, Brain-Heart Infusion/BHI, akuades steril, alkohol 70%, antibiotik vancomycin (Merck Pro analisis), dimetilsulfoksida (Merck Pro analisis), isolat bakteri *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, dan *Bacillus sp.*

Prosedur Sintesis Senyawa Kalkon

Sebanyak 2 keping basa natrium hidroksida dilarutkan dalam 5 mL metanol. Selanjutnya ditambahkan tetes demi tetes 5 mmol asetofenon dalam 5 mL metanol. Campuran tersebut diaduk selama 2 menit, kemudian ditambahkan tetes demi tetes 5 mmol benzaldehid dalam 5 mL metanol. Campuran terus diaduk pada suhu kamar selama 6 jam, reaksi dimonitoring menggunakan kromatografi lapis tipis. Setelah reaksi selesai, campuran ditambahkan dengan es akuades dan diberikan tetes demi tetes larutan HCl 2 M hingga terbentuk endapan. Endapan yang terbentuk disaring dengan kertas saring. Produk reaksi dikeringkan dan ditimbang untuk menghitung rendemen hasil reaksi. Produk reaksi dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR dan GC-MS.

Prosedur Uji Aktivitas Antibakteri

Senyawa kalkon dilarutkan dalam dimetilsulfoksida (DMSO) dengan variasi konsentrasi 5,0%; 2,5%; 1,25% dan 0,625%. DMSO berfungsi sebagai kontrol negatif pada pengujian ini sedangkan kontrol positif digunakan antibiotik *vancomycin* 10%. Sejumlah 25 mikroliter larutan kalkon diinjeksikan ke dalam sumuran agar-agar bakteri. Pengamatan zona hambat bakteri dilakukan setelah 24 jam masa inkubasi dan zona hambat diukur menggunakan jangka sorong. Aktivitas penghambatan senyawa kalkon terhadap bakteri dinyatakan dengan kekuatan penghambatan yang sesuai pada rumus dibawah ini:

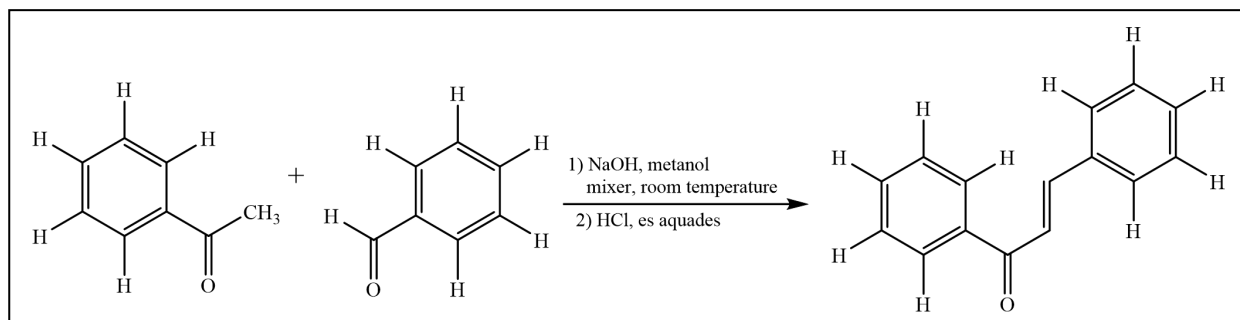
$$\text{Kemampuan Penghambatan (\%)} = \frac{\text{Diameter zona jernih kalkon}}{\text{Diameter zona jernih kontrol (+)}} \times 100\%$$

Aktivitas Antimikroba yang diperoleh dari rumus tersebut dikategorikan: kuat apabila persentase kemampuan penghambatan $\geq 70\%$, cukup kuat apabila persentase kemampuan penghambatan berada dalam kisaran 50-70% dan lemah apabila persentase kemampuan penghambatan $< 50\%$ (Ikhtiarudin dkk., 2020).

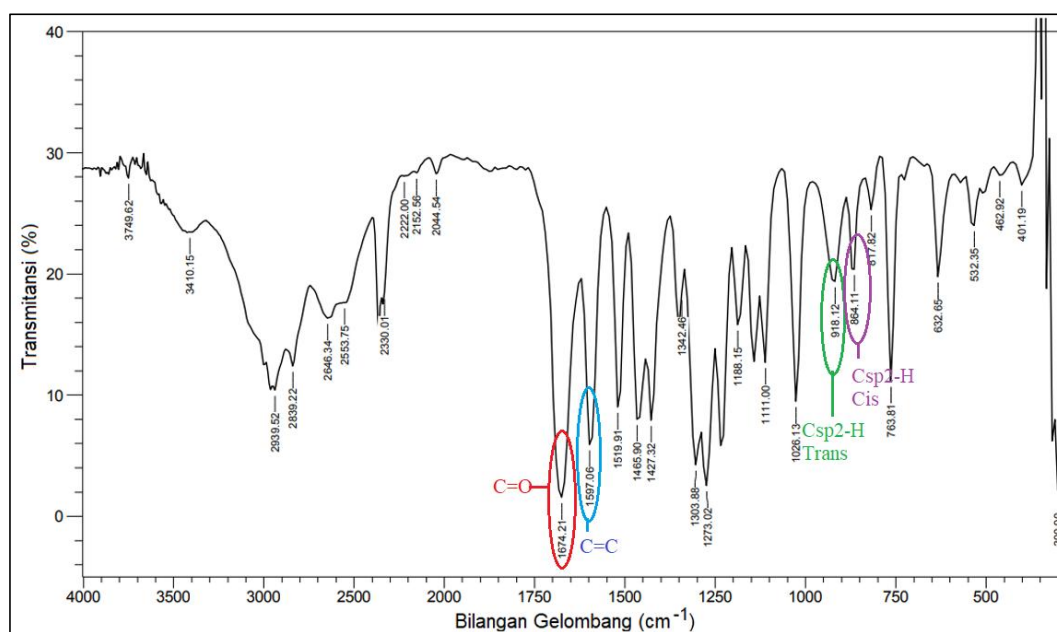
HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa kalkon disintesis melalui reaksi kondensasi antara aldehid (benzalaldehid) dan keton (asetofenon) menggunakan bantuan katalis basa yaitu NaOH. Seluruh bahan terlarut dalam pelarut metanol. Reaksi kondensasi berlangsung selama 6 (enam) jam pada suhu kamar dengan pengadukan konstan dengan terus dipantau menggunakan kromatografi lapis tipis untuk mengetahui pembentukan produk reaksi secara maksimal. Setelah 6 (enam) jam pengadukan, campuran kemudian ditambahkan es aquades dan diberikan tetes demi tetes larutan HCl 2M hingga terbentuk endapan produk. Endapan yang terbentuk disaring dengan kertas saring dan dikeringkan dalam labu desikator. Produk reaksi yang sudah kering kemudian ditimbang untuk dihitung rendemen produk reaksi yang dihasilkan: besar rendemen yang diperoleh adalah 96,15% (1,000/1,040 gram). Prediksi reaksi pembentukan senyawa kalkon melalui reaksi kondensasi disajikan pada Gambar 1.

Endapan yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi menggunakan FTIR dan GC-MS. Hasil analisis FTIR (Gambar 2) menunjukkan beberapa serapan gugus fungsi diantaranya adalah serapan gugus karbonil (C=O) keton dalam posisi terkonjugasi dengan cincin aromatis dan olefin muncul pada bilangan gelombang 1674 cm^{-1} . Serapan lainnya yaitu serapan gugus C=C medium khas senyawa kalkon pada bilangan gelombang 1597 cm^{-1} , Brahmana (2015) menyatakan bahwa serapan khas C=C senyawa kalkon berada pada rentang ($1560\text{-}1590 \text{ cm}^{-1}$). Adapun serapan yang paling menjadi penegas bahwa senyawa target kalkon telah terbentuk adalah serapan vibrasi tekuk -C-H trans pada bilangan gelombang 918 cm^{-1} dan vibrasi -C-H cis pada 864 cm^{-1} . Kedua serapan cis-trans ini merupakan pertanda keberhasilan reaksi kondensasi antara asetofenon dan benzaldehid.

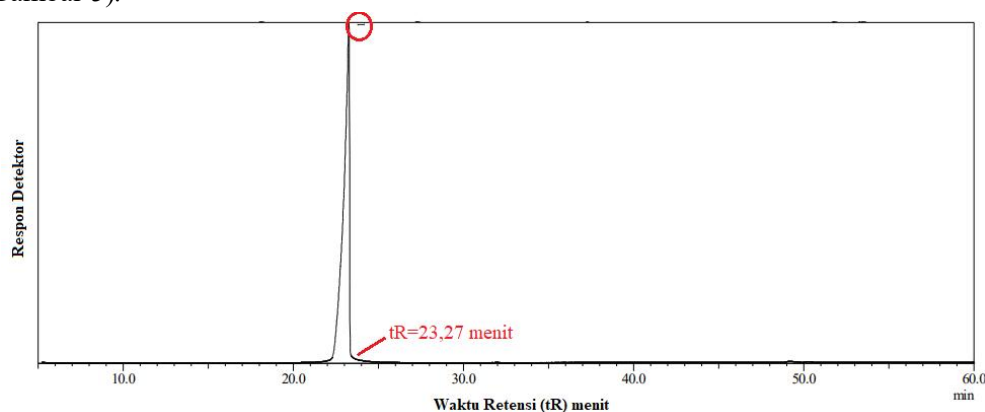


Gambar 1. Reaksi pembentukan senyawa kalkon

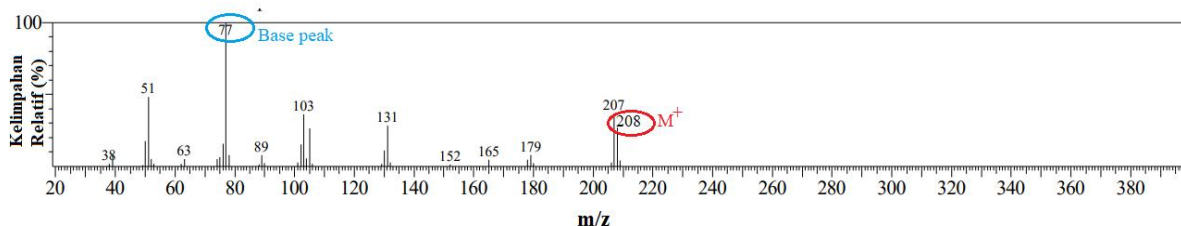


Gambar 2. Spektra FTIR senyawa kalkon

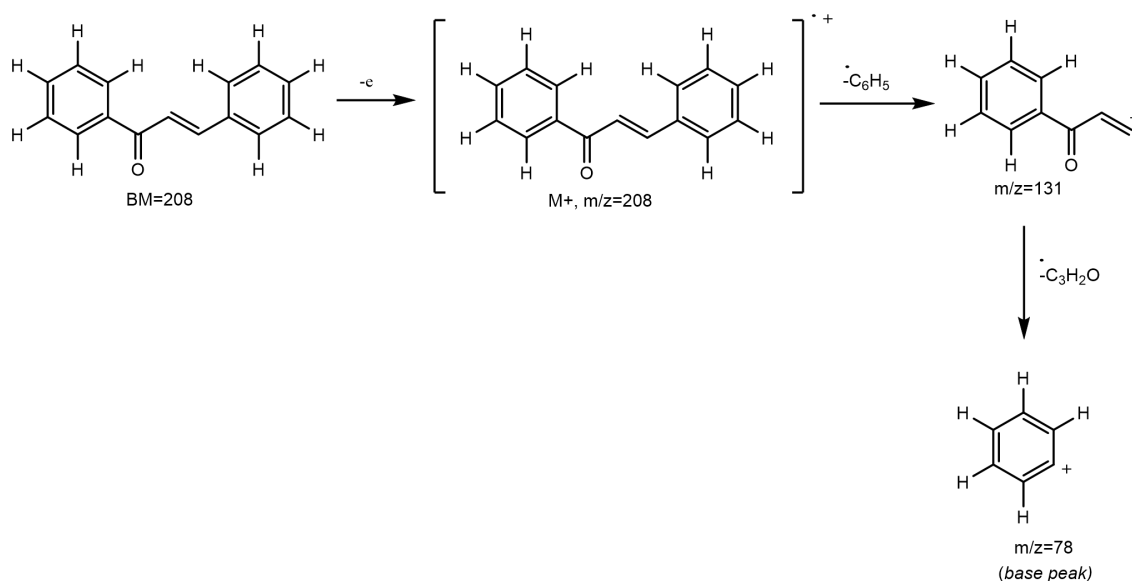
Karakterisasi senyawa dilanjutkan menggunakan GC-MS dan menghasilkan kromatogram GC dengan 1 (satu) puncak dengan waktu retensi (tR) 23,27 menit dan kemurnian relative yang diperoleh sebesar 100% (Gambar 3). Spektrum massa MS menunjukkan ion molekular (M^+) senyawa ini terdeteksi senilai 208 yang setara dengan berat molekul senyawa kalkon (Gambar 4), hasil ini semakin menguatkan bahwa senyawa target telah terbentuk. Berdasarkan spectra massa yang diperoleh, maka diperkirakan pola fragmentasi yang terjadi sebagai berikut: tahap pertama terjadi pelepasan radikal C_6H_5 menghasilkan fragmen m/z 131, selanjutnya tahap kedua terjadi pelepasan radikal C_3H_2O dan menghasilkan fragmen m/z 78 yang merupakan *base peak* (Gambar 5).



Gambar 3. Kromatogram GC senyawa kalkon



Gambar 4. Spektra massa senyawa kalkon



Gambar 5. Pola Fragmentasi senyawa kalkon

Senyawa kalkon yang telah berhasil disintesis dan dikarakterisasi kemudian melalui tahapan uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi agar. Senyawa kalkon dibuat dalam 4 (empat) variasi konsentrasi yaitu: 5,0%, 2,5%, 1,25% dan 0,625% yang terlarut pada dimetilsulfoksida (DMSO) yang juga berperan sebagai kontrol negatif, karena telah terbukti tidak memiliki aktivitas penghambatan terhadap bakteri (Rahayu dan Tjitraresmi, 2017; Sepvianti dan Kusumaningrum, 2021b). Kontrol positif menggunakan senyawa antibakteri *vancomycin* 10%. Bakteri uji yang digunakan terdiri atas bakteri Gram Negatif yaitu *Escherichia coli* dan *Acinetobacter* serta bakteri Gram Positif yaitu *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis* dan *Bacillus sp.* Pemaparan senyawa kalkon terhadap bakteri uji dilakukan selama 24 jam dalam inkubator. Setelah masa pemaparan/ inkubasi selesai, selanjutnya dilakukan pengukuran zona hambat/ zona jernih yang dihasilkan senyawa kalkon terhadap bakteri uji menggunakan jangka sorong. Data zona jernih yang dihasilkan serta hasil perhitungan kemampuan penghambatan senyawa kalkon terhadap bakteri uji disajikan pada Tabel I dan Tabel II.

Tabel I. Kemampuan Penghambatan Senyawa Kalkon terhadap Bakteri Gram Negatif

Konsentrasi Kalkon	<i>Escherichia coli</i>		<i>Acinetobacter</i>	
	Zona Jernih (mm)	Kemampuan Penghambatan (%)	Zona Jernih (mm)	Kemampuan Penghambatan (%)
5,0%	17,0	81,3	7,7	43,0
2,5%	14,4	68,9	7,3	40,8
1,25%	12,0	57,4	6,9	38,5
0,625%	11,0	52,6	6,3	35,2
Kontrol Positif	20,9	100,0	17,9	100,0
Kontrol Negatif	0	0	0	0

Tabel II. Kemampuan Penghambatan Senyawa Kalkon terhadap Bakteri Gram Positif

Konsentrasi Kalkon	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Bacillus sp</i>	
	Zona Jernih(mm)	Kemampuan Penghambatan(%)	Zona Jernih(mm)	Kemampuan Penghambatan(%)	Zona Jernih(mm)	Kemampuan Penghambatan(%)
5,0%	11,2	64,0	7,1	35,3	7,7	43,0
2,5%	9,7	55,4	7,0	34,8	7,3	40,8
1,25%	8,6	49,1	6,7	33,3	6,9	38,5
0,625%	8,1	46,3	6,4	31,8	6,3	35,2
Kontrol Positif	17,5	100,0	20,1	100,0	17,9	100,0
Kontrol Negatif	0	0	0	0	0	0

Keterangan:

Kontrol Positif= Vancomycin

Kontrol Negatif= dimetilsulfoksida (DMSO)

Aktivitas senyawa kalkon pada bakteri uji Gram Negatif *Escherichia coli* berada pada kategori kuat, dengan zona jernih terbentuk seluas 17,0 mm dan persen penghambatan sebesar 81,30% sedangkan aktivitasnya pada bakteri Gram Negatif lainnya yaitu *Acinetobacter* hanya menunjukkan penghambatan yang lemah, dengan zona jernih seluas 7.7 mm dan persen penghambatan hanya sebesar 43,0%. Pengkategorian kuat hambat bakteri ini bersesuaian dengan pernyataan Ikhtiarudin dkk. (2020) tentang pembagian kategori kemampuan penghambatan bakteri, yaitu suatu senyawa dikatakan termasuk dalam kategori kuat apabila persentase penghambatannya lebih dari 70%, dinyatakan moderate/ cukup kuat apabila persen penghambatannya berada pada kisaran 50-70 % dan dikatakan lemah apabila persen penghambatannya di bawah 50%.

Pada penelitian ini diketahui bahwa kemampuan senyawa kalkon dalam menghambat pertumbuhan bakteri Gram Negatif relatif baik, menimbang kenyataan bahwa bakteri Gram Negatif cenderung memiliki dinding sel yang tebal yang cukup sulit dirusak oleh antibiotik (Rasyidah, 2014; Sepvianti dan Kusumaningrum, 2021a). Aktivitas penghambatan senyawa kalkon terhadap bakteri Gram Positif *Staphylococcus aureus* menunjukkan penghambatan pada kategori moderate atau cukup kuat dengan zona jernih seluas 11,20 mm dan persen penghambatan sebesar 64,0%, sedangkan aktivitasnya pada bakteri Gram Positif lain yaitu *Staphylococcus epidermidis* dan *Bacillus sp* hanya berada pada kategori lemah dengan zona jernih dan persentase penghambatan berturut-turut 7,10 mm (35,30%) dan 7,70 mm (43,0%). Bakteri Gram Positif sebenarnya memiliki dinding sel yang lebih tipis dibandingkan Gram Positif karena hanya memiliki membrane plasma tunggal dengan dinding sel peptidoglikan (Nuryah dkk., 2019), sehingga jika dilihat dari sisi ketebalan dinding sel bakteri Gram Positif seharusnya cenderung lebih rentan terhadap antibiotik. Akan tetapi, pada penelitian ini didapati kecenderungan bahwa senyawa kalkon lebih aktif menghambat pertumbuhan bakteri Gram Negatif dibandingkan Gram Positif. Senyawa yang hanya aktif pada beberapa bakteri saja umumnya diberi istilah sebagai senyawa *narrow spectrum* yaitu antibiotik berspektrum sempit yang hanya membunuh beberapa bakteri saja (Carbon dan Isturiz, 2002; Messacar, 2018). Adapun, pada penelitian ini terlalu dini menilai bahwa senyawa kalkon adalah *narrow spectrum* dikarenakan bakteri uji yang digunakan terlalu sedikit.

KESIMPULAN

Sintesis senyawa kalkon akan memperoleh rendemen produk reaksi yang tinggi apabila katalis basa dilarutkan dengan pelarut yang sama persis dengan pelarut yang digunakan untuk melarutkan reaktan (asetofenon dan benzaldehida). Senyawa kalkon memiliki aktivitas yang kuat pada bakteri Gram Negatif dan cenderung moderate/ cukup kuat pada bakteri Gram Positif.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih dihaturkan kepada KEMENRISTEK/ BRIN Republik Indonesia (nomor kontrak: 3278.23/LL5/PG/2021) atas bantuan dana penelitian yang telah diberikan dan STIKES Guna Bangsa Yogyakarta atas dukungan fasilitas Laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Brahmana, E. M. 2015. Sintesis dan Uji Antibakteri Senyawa (E)-1-(2-Klorofenil)-3-P-Tolilprop-2-en-1-on. *Jurnal Ilmiah Edu Research*. 4(2): 103–108.
- Carbon, C., dan Isturiz, R. 2002. Narrow versus broad spectrum antibacterials: Factors in the selection of pneumococcal resistance to β -lactams. *Drugs*. 62(9): 1289–1294. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262090-00001>
- Dan, W., dan Dai, J. 2020. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 187: 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111980>
- Dirga, D., Khairunnisa, S. M., Akhmad, A. D., Setyawan, I. A., dan Pratama, A. 2021. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Penyakit Dalam RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 11(1): 65–75. <https://doi.org/10.22435/jki.v11i1.3570>
- Ferraz, C. A. N., Tintino, S. R., Teixeira, A. M. R., Bandeira, P. N., Santos, H. S., Cruz, B. G., Nogueira, C. E. S., Moura, T. F., Pereira, R. L. S., Sena, D. M., Freitas, T. S., Rocha, J. E., and Coutinho, H. D. M. (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). <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104453>
- Ikhtiarudin, I., Agistia, N., Frimayanti, N., Harlianti, T., dan Jasril, J. 2020. Microwave-assisted synthesis of 1-(4-hydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one and its activities as an antioxidant, sunscreen, and antibacterial. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*. 23(2): 51–60. <https://doi.org/10.14710/jksa.23.2.51-60>
- Kusumaningrum, S. B. C., dan Sepvianti, W. 2020. Identifikasi Bakteri Kontaminan Pada Produk Darah Thrombocyte Concentrate. *Syifa Medika*. 10(2).
- Messacar, K. 2018. Narrow-spectrum, compared with broad-spectrum, antibiotics equally effective with less adverse events. *Journal of Pediatrics*. 196: 324–327. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.054>
- Novard, M. F. A., Suharti, N., dan Rasyid, R. 2019. Gambaran Bakteri Penyebab Infeksi Pada Anak Berdasarkan Jenis Spesimen dan Pola Resistensinya di Laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2014-2016. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(2S), 26. <https://doi.org/10.25077/jka.v8i2s.955>
- Nuryah, A., Yuniarti, N., dan Puspitasari, I. 2019. Prevalensi dan Evaluasi Kesesuaian Penggunaan Antibiotik pada Pasien dengan Infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Majalah Farmaseutik*. 15(2): 123. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v15i2.47911>
- Rahayu, A. U., & Tjitraesmi, A. 2017. Aktivitas Farmakologi dari Senyawa Kalkon dan Derivatnya. *Farmaka*. 15(1): 1–4.
- Rasyidah, R. 2014. Pola Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik pada Sepsis Neonatorum di Unit Perawatan Neonatus RSUD dr. Pirngadi Kota Medan. *Sari Pediatri*. 15(5): 341–344. <https://doi.org/10.14238/sp15.5.2014.341-4>
- Rossiter, S. E., Fletcher, M. H., & Wuest, W. M. 2017. Natural Products as Platforms to Overcome Antibiotic Resistance. *Chem Rev*. 176(3): 12415–12474. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00283>
- Sepvianti, W., dan Kusumaningrum, B. S. C. 2021a. Synthesis and Antibacterial Activities Test Of Chalcone (E)-3-(4- (Dimethylamino)Phenyl)-1-Phenylprop-2-En-1-One Against Bacteria Contaminant Blood Products. *Journal of Health*. 8(2): 75–84.
- Sepvianti, W., dan Kusumaningrum, B. S. C. 2021b. Analog Kalkon (E)-1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one: Sintesis dan Uji Aktivitas Antimikrobia terhadap Bakteri Kontaminan Produk Darah Analog. *Jurnal Kesehatan Saemakers PERDANA*. 4(2): 321–328. <https://doi.org/10.32524/jksp.v4i2.287>
- Xu, M., Wu, P., Shen, F., Ji, J., and Rakesh, K. P. 2019. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorganic Chemistry*. 91(April):103-133. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103133>