

MEMPELAJARI SIFAT ANTIKARSINOGEN ALAMIAH DARI TURUNAN FENOL, KUMARIN, KROMON, FLAVON DAN ISO KUMARI

(The study of the anticarcinogenic properties
of naturally occurring plant phenols, coumarins,
chromones, flavones, and iso coumarins)

*Theresia Sita Kusuma, Sanusi Ibrahim,
Djufri Mustafa dan Refinel*

ABSTRACT

A Huckel molecular orbital has been used to study the anticarcinogenic properties of polycyclic (p) coumarins and chromones. Results of calculations of 52 polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), carcinogenic or non carcinogenic, indicated that most of their chromones derivative were not chemoprotectors, while their coumarins were anticarcinogen. Both p-coumarins and chromones inhibited aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) activity, blocked the interaction of diol epoxide with DNA, increased induced glutathione S-transferase (GST), had no effect on epoxide hydrolase (EH) activity. P-coumarins were also increase induced quinone reductase.

In order to develop new antitumors, the properties of both AHH and EH to produce an active diol epoxide need a further study.

PENDAHULUAN

HKAP, sukar larut dalam air, yang masuk ke dalam tubuh diubah oleh enzim menjadi senyawa yang mudah larut (sebagai epoksida, hidroksida, keton, kuinon) sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh. Untuk itu diperlukan antara lain, AHH dan EH. Adakalanya senyawa yang muncul itu sebelum dikeluarkan dari tubuh telah berinteraksi dengan DNA (Mukhtar *et al.*, 1987). Hal ini dapat dicegah dengan jalan mengaktifkan enzim-enzim tertentu, seperti EH, mengubah diol epoksida yang karsinogenik menjadi tetraol yang tidak karsinogenik, GST, mengkatalisirkan interaksi glutation dengan epoksida (Benson, *et al.*, 1979) atau dengan kuinon (Talalay, *et al.*, 1988). KR, mengubah semikuinon (berasal dari kuinon) yang toksik menjadi hidrokuinon yang tidak toksik

(Prochaska *et al.*, 1985). Atau dapat pula dengan jalan menonaktifkan enzim, seperti AHH (Robert, *et al.*, 1986).

Baru-baru ini telah ditemukan sejumlah senyawa antikarsinogen alamiah, seperti turunan fenol, zat warna azo, kumarin, flavon, kromon, dan sebagainya (Prochaska, *et al.*, 1985; Harvey, *et al.*, 1990). Diduga senyawa ini dapat mengaktifkan KR, GST, atau EH, atau menonaktifkan AHH. Di samping itu juga diketahui, p-kumarin dengan ukuran 3-5 cincin lebih efektif memblok tumor daripada ukuran kecil (Harvey, *et al.*, 1988). Hal ini disebabkan karena HKAP yang mempunyai 3-5 cincin cenderung karsinogenik. Tetapi sampai saat ini belum didapat informasi apakah p-kromon dengan ukuran lebih dari tiga cincin dapat berperan sebagai antitumor.

Penelitian ini bertujuan untuk mencari batasan-batasan kapan suatu p-kumarin dan p-kromon (2-7 cincin) bersifat antikarsinogen. Batasan-batasan ini digunakan untuk menemukan p-kumarin dan p-kromon yang dapat dikembangkan sebagai antitumor.

Untuk menyusun batasan-batasan tersebut metoda Huckel digunakan untuk mengamati distribusi kerapatan elektron π di sepanjang ikatan C=O, p_{C-O} , ikatan C-O, p_{C-O} , energi elektron π total dan perbedaan energi (δE) antara orbital molekul terendah yang tidak berisi elektron dengan orbital molekul tertinggi yang berisi elektron dari senyawa yang diamati. Hasil pengamatan terhadap sejumlah turunan p-kumarin dan p-kromon yang diketahui aktif dan tidak aktif sebagai antitumor digunakan untuk (1) menurunkan batasan kapan senyawa bersangkutan berfungsi sebagai antitumor, (2) untuk mengetahui gugus yang reaktif menginduksi KR, EH, dan GST, atau menonaktifkan AHH. Di samping itu batasan didapat digunakan pula untuk meramalkan sifat p-kumarin dan p-kromon yang belum diketahui.

METODA PENELITIAN

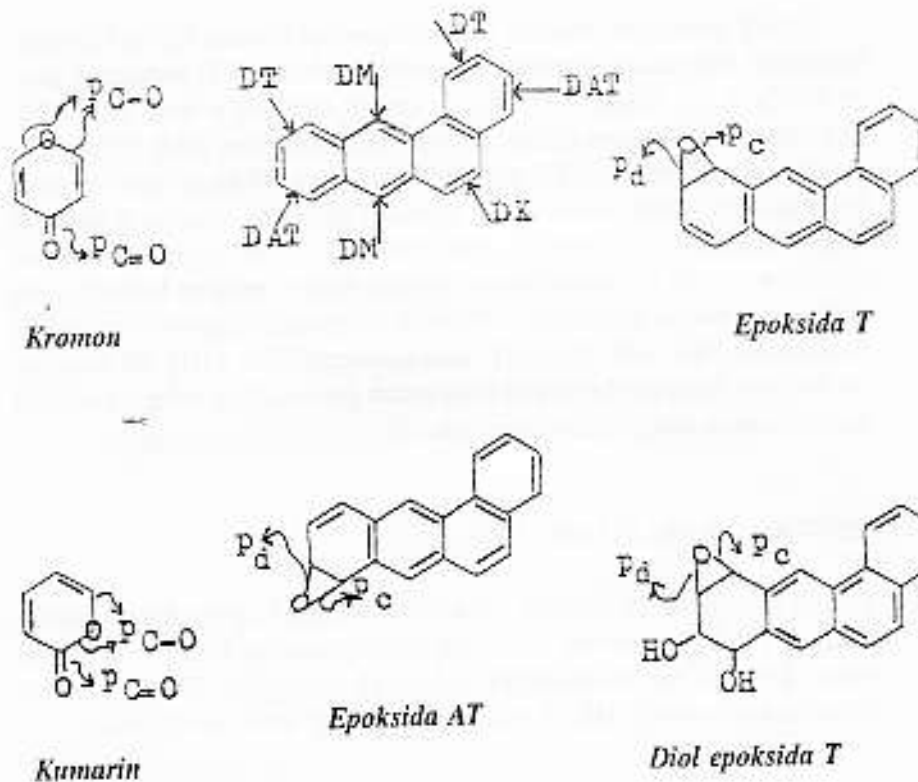
Dalam penelitian ini diamati sejumlah 52 HKAP, yang karsinogenik maupun tidak (Lampiran 1). Untuk masing-masing HKAP dibuat turunan kromon dan kumarinnya (sebanyak mungkin). Hal yang sama juga dilakukan untuk HKAP yang bersubstituen metil dan hidroksi.

Pengamatan dilakukan dengan menggunakan program Huckel Pi Mo yang diolah dengan mikrokomputer 640 K. Paramter masukan dan keluaran dapat dilihat pada penelitian terdahulu (Kusuma, 1991; 1993)

HASIL DAN DISKUSI

Dalam penelitian ini p-kumarin dan iso kumarin digabung menjadi kelompok p-kumarin; p-kromon dan flavon menjadi kelompok p-kromon. Hal ini disebabkan karena flavon adalah kromon yang bersubstituen fenil. Turunan fenol tidak diamati sebab sebahagian besar senyawa flavon adalah senyawa polifenol.

Setiap p-kumarin dan p-kromon mempunyai $p_{C=O}$ (satu buah) dan p_{C-O} (dua buah). Suatu HKAP dapat mempunyai daerah meso (DM), daerah K (DK), daerah teluk (DT), daerah antiteluk (DAT), epoksida teluk, epoksida antiteluk, dan diol epoksida teluk.



Pengamatan terhadap turunan kromon dan kumarin dari 52 HKAP dengan menggunakan metoda Huckel memperlihatkan p-kumarin relatif lebih stabil daripada kromon bersesuaian. Sedangkan HKAP yang mempunyai DM, turunan kromonnya lebih stabil. Contoh : pada benzo(a)antrasen (BaA), p-kromon lebih stabil daripada p-kumarin, pada benzo(a)piren (BaP), p-kumarinnya lebih stabil. Juga dalam suatu seri kumarin, kumarin pada DK lebih stabil daripada daerah lain (Lampiran 2). Jadi secara umum lebih mudah mensintesis kumarin daripada kromon, lebih mudah mensintesis p-kumarin DK daripada daerah lain.

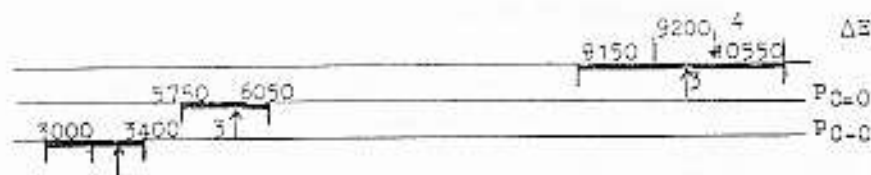
Tabel 1 memperlihatkan nilai δE , $p_{C=O}$, dan p_{C-O} p-kumarin dan p-kromon yang diketahui aktif dan tidak aktif sebagai antikarsinogen. P-kumarin yang antikarsinogen mempunyai rentangan δE 0,6950-1,1300; $p_{C=O}$ 0,6100-0,7000; p_{C-O} 0,2750-0,3400. Sedangkan untuk p-kromon adalah : δE 0,9150-1,0550; $p_{C=O}$ 0,5750-0,6050; p_{C-O} 0,3000-0,3400. Selanjutnya, gabungan dari ketiga rentangan itu disebut sebagai batasan p-kromon dan p-kumarin.

Gambar 1 memperlihatkan sebahagian besar rentangan p_{C-O} p-kumarin berimpit dengan p-kromon. Menurut Kusuma (1991) metabolit HKAP, diol epoksida, akan karsinogenik bila p_{C-O} teluk mempunyai rentangan 0,2700-0,5200 dan antiteluk 0,2750-0,4700. Karena p_{C-O} metabolit aktif ini bersesuaian dengan p_{C-O} p-kumarin dan kromon yang reaktif sebagai antikarsinogen, diduga p-kumarin dan p-kromon berkompetisi dengan diol epoksida untuk berinteraksi dengan DNA. Dengan perkataan lain mereka berfungsi sebagai 'blocking agents'.

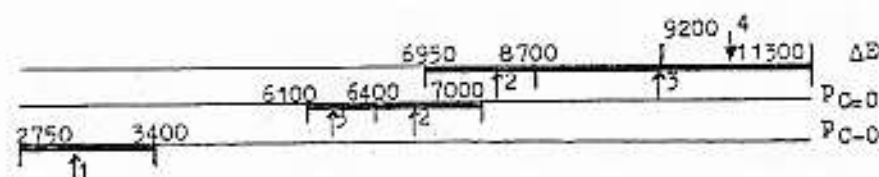
Tabel 1. Nilai δE , $P_{C=O}$, P_{C-O} p-kumarin dan p-kromon yang aktif dan tidak aktif sebagai antikarsinogen menurut metoda Huckel

Senyawa (induk)	pos	δE	$P_{C=O}$	P_{C-O}	P_{C-O}	Lit
Kumarin aktif						
Naftalen	1,2	11293	6407	3767	3097	1
2-OH naftalen	4,3	10466	6447	3075	3797	1
Krisen	5,6	10188	6796	3830	3015	2
Asam elagik		9851	6795	3803	2759	3
BaP	10,9	7706	6394	3768	3251	3
7-metil-BaP	10,9	8394	6117	3628	3186	3
8-metil-BaP	10,9	7978	6386	3802	3216	3
3,7,12-trimetil-BaA	1,2	6954	6117	3365	3790	3
Nafte(2,3-b)furan	8,7	9761	6399	3743	3021	4
nafto(1,2-b)furan	4,5	10069	6323	3777	3222	5
Kumarin tidak aktif						
Benzena	1,2	11598	6059	3863	4001	6
Fenantren	1,2	9813	6300	3790	3351	7
3-metil-fenantren	1,2	9686	6272	3834	3290	7
Kromon aktif						
5,6-benzoflavin		9781	5794	3575	3241	3
7,8-benzoflavin		9637	5856	3599	3348	3
4'-Br-7,8-benzoflavin		9676	5847	3593	3343	8
Flavin		10529	5961	3567	3093	8
3,5,7-trihidroksi-flavin		9470	5878	3433	3098	8
4'-Br-flavin		10321	5949	3561	3089	8
6,7-dihidroksi-flavin		10492	5894	3532	3085	8
5,7,4'-trihidroksi-flavin		10317	5867	3519	3066	8
5,7,3',4'-tetrahidroksi-flavin		10192	5867	3518	3066	8
3,5,7,4'-tetrahidroksi-flavin		9344	5846	3827	3089	8
3,7,3',4'-tetrahidroksi-flavin		9245	5874	3444	3097	8
3,5,7,3',4'-penta-hidroksi-flavin		9279	5846	3426	3089	8
3,5,7,2',4'-penta-hidroksi-flavin		9275	5812	3419	3080	8
3,5,7,3',4',5'-heksa-hidroksi-flavin		9225	5846	3425	3089	8
3,7,3',4',5'-penta-hidroksi-flavin		9186	5874	3444	3097	8
Kromon tidak aktif						
Benzena	1,4	13751	5665	4051	4051	6

Keterangan : Struktur senyawa induk dapat dilihat pada Lampiran 1; Lit=literatur; 1=Wattenberg, 1983; 2=Ali *et al.*, 1991; 3=Harvey *et al.*, 1990; 4=Nelson *et al.*, 1982; 5=De Long *et al.*, 1986; 6=Talalay *et al.*, 1988; 7=Harvey *et al.*, 1988; 8=Cody *et al.*, 1985; pos=posisi -O- dan =O dalam senyawa diamati; nilai δE , $P_{C=O}$, P_{C-O} sebenarnya sepersepuluh ribu kali nilai tabel.



Kromon



Kumarin

1=blocking agents, 2=menginduksi KR, 3=menginduksi GST, 4=menghalangi AHH. Rentangan panah ditentukan oleh angka yang terletak pada sebelah menyebelahnya.

Gambar 1. Perbandingan batasan p-kumarin dan p-kromon

Asumsi sebagai blocking agents disokong oleh kenyataan, asam elagik tidak dapat menurunkan aktivitas karsinogen diol epoksida teluk dari BaA, benzo(c)fenantren (BcFe), dan krisen (Kr), tetapi berfungsi sebagai penghalang ('inhibitor') untuk diol epoksida teluk dari dibenz(a,h)piren (dBahP), dibenz(a,i)piren (dBaiP), dan BaP (Wood *et al.*, 1982). Asam ini juga dapat menekan sifat karsinogen diol epoksida teluk dari 7,12-dimetil-BaA (Mukhtar *et al.*, 1986). Tabel 2 memperlihatkan nilai p_c dan p_d diol epoksida (epoksida teluk dan antiteluk) dari dBahP, dBaiP, BaP, dan 7,12-dimetil BaA cocok dengan asam elagik. Tetapi tidak demikian halnya dengan BaA, BcFe, dan Kr.

Gambar 1 juga memperlihatkan rentangan $p_{C=O}$ p-kumarin sama sekali tidak berimpit dengan p-kromon. Sedangkan rentangan δE -nya hanya sebahagian kecil berimpit. Hal ini mungkin disebabkan karena sifat antikarsi-nogennya berbeda.

Tabel 2. Nilai $p_{C=O}$ epoksida teluk dan antiteluk beberapa HKAP dibanding dengan nilai $p_{C=O}$ asam elagik yang dihitung menurut metoda Huckel

Senyawa	$P_{C=O}$	$P_{C=O}$	Senyawa	$P_{C=O}$	$P_{C=O}$
BaA-1,2-epoksida	3580	4007	dBahP-6,7-epoksida	2677	2794
BaA-3,4-epoksida	5137	3975	dBahP-4,5-epoksida	2330	3110
BaA-10,11-epoksida	4075	3684	7,12-dimetil-BaA-1,2-epoksida	1087	1538
BaA-8,9-epoksida	4193	3556	7,12-dimetil-BaA-3,4-epoksida	1161	960
Kr-3,4-epoksida	4219	4004	7,12-dimetil-BaA-10,11-epoksida	3101	2764
Kr-1,2-epoksida	4616	3828	7,12-dimetil-BaA-8,9-epoksida	3149	2728
BcFe-1,2epoksida	4642	4177	dBaiP-1,2-epoksida	2748	3039
BcFe-3,4-epoksida	4121	4674	dBaiP-3,4-epoksida	3397	2384
Asam elagik	3803	2759	BaP-9,10-epoksida	3114	3225
			BaP-7,8-epoksida	3669	2745

Keterangan: Nilai $p_{C=O}$ sebenarnya = sepersepuluh ribu nilai tabel; keterangan lain dapat dilihat pada tabel terdahulu.

Diketahui, senyawa kuinon, kuinon imin, kuinon diimin yang memenuhi batasan orto para (δE 0,4850-0,8700; $p_{C=O}$ 0,6450-0,8200) dapat mengaktifkan KR. Tabel 3 memperlihatkan nilai $p_{C=O}$ dan δE senyawa yang mempengaruhi kereaktifan KR dan GST. Senyawa g yang menginduksi KR mempunyai $\delta E < 0,8700$. Senyawa f diabaikan sebab dapat menginduksi GST. Senyawa a, b, c, d, dan e mempunyai $\delta E > 0,8700$. Senyawa g mempunyai $p_{C=O}$ sekitar 0,6400, sedangkan senyawa a, b, c, d, dan e nilai $p_{C=O} \leq 0,6400$. Dapat dikatakan p-kumarin mengaktifkan KR bila : δE 0,6950-0,8700; $p_{C=O}$ 0,6400-0,7000.

Senyawa h dan i mempunyai $p_{C=O} \leq 0,6400$ dan $\delta E > 0,8700$. Sedangkan senyawa j dan k mempunyai $p_{C=O} > 0,6400$ dan $\delta E > 0,8700$. Dalam hal ini senyawa h, yang menginduksi GST, diabaikan sebab ia cenderung berkompetisi dengan diol epoksida. Jadi p-kumarin dan p-kromon menginduksi GST bila $\delta E > 0,8700$ dan $p_{C=O} \leq 0,6400$. Asumsi ini disokong oleh ketemuan: 'inducer' GST adalah substrat GST (Talalay *et al.*, 1988). Karena metabolit aktif HKAP, kuinon mungkin juga diol epoksida, dapat membentuk senyawa konyugasi dengan GSH dengan adanya GST, maka inducer GST dapat saja suatu turunan keton.

Tabel 3. Nilai $p_{C=O}$ dan δE senyawa yang mempengaruhi kereaktifan KR dan GST dihitung menurut metoda Huckel

Kode	Senyawa	Posisi	δE	$p_{C=O}$	Sifat	Li
1	benzena	1,2	11598	6059	lhKR	6
	naftalen	1,2	11293	6407	lhKR, InGST	7,1
	fenantren — Fe	1,2	9813	6300	lhKR	7
	3-metil-Fe	1,2	9686	6272	lhKR	7
	benzena	1,4	13751	5665	lhKR	7
	5,6-benzoflavin		9781	5794	lhKR, InGST	5
	BaP	10,9	7705	6394	lhKR	7
	asam elagik		9851	6795	InGST	9
	kalkon	9474	6521	lhGST		10
	4'-fenilkalkon		8992	6518	lhGST	10

Keterangan: In = menginduksi (kerja); lh = menghalangi (kerja); 9 = Mukhtar *et al.*, 1986; 10 = Miyamoto *et al.*, 1987; keterangan lain dapat dilihat pada tabel terdahulu.

HKAP dengan $\delta E < 0,6500$ dan $> 1,0050$ tidak dapat membentuk diol epoksida teluk yang reaktif (Kusuma, 1992a). Ini berarti senyawa tersebut tidak dapat dimetaboliskan oleh AHH menjadi epoksida. Tetapi HKAP yang dimetaboliskan oleh AHH belum tentu dapat membentuk diol epoksida yang karsinogen, karena pada tahap berikutnya EH ikut berperan. Tabel 4 memperlihatkan senyawa menginduksi AHH bila $\delta E < 0,9200$; menghalangi AHH bila $\delta E > 0,9200$. Bila digabung, didapatkan p-kumarin dan p-kromon menghalangi pembentukan diol epoksida bila δE -nya $< 0,6500$ dan $> 0,9200$.

Tabel 4. Nilai δE senyawa yang mempengaruhi aktivitas AHH

Senyawa (induk)	posisi	δE	Sifat	Li
asam elagik		9851	lh	9
5,6-benzoflavin		9781	lh	11
7,8-benzoflavin		9637	lh	12
3,5,7,3',4'-pentalhidroksi-flavon		9279	lh	12
3,5,7,3',4',5'-heksahidroksi-flavon		9225	lh	12
8-metil-BaP	10,9	7978	lh	7

Keterangan lain dapat dilihat pada tabel terdahulu; 11 = Prochaska *et al.*, 1985; 12 = Das *et al.*, 1987.

Pasangan epoksida teluk dan antiteluk membentuk diol epoksida reaktif bila δE -nya bernilai 0,1600-0,4725 (Kusuma, 1992). Menurut penelitian ini δE p-kumarin dan p-kromon $>0,4725$ (Lampiran 2), berarti senyawa ini tidak dapat mempengaruhi aktivitas EH.

Bila batasan p-kromon digunakan untuk meramalkan sifat p-kromon lainnya, didapatkan sebahagian besar p-kromon tidak dapat digunakan sebagai antitumor. Dari 52 HKAP yang diamati hanya enam yang aktif (Lampiran 2, Tabel 5). Tetapi rata-rata p-kumarin dapat digunakan sebagai antitumor (tujuh tidak aktif, Tabel 6).

Tabel 5. Senyawa p-kromon yang memperlihatkan kereaktifan antikarsinogen menurut batasan p-kromon

Senyawa induk	pos	δE	$P_{C=O}$	P_{C-D}	P_{C-D}	At
9-metil-fenantren	1,4	10199	5962	3396	3953	1,3,4
9-metil-fenantren	4,1	10403	5917	3213	3980	1,3,4
BcFe	1,4	10415	6005	3957	3307	1,3,4
BcFe	4,1	10109	5975	3946	3231	1,3,4
Kr	4,1	10038	6017	3343	3967	1,3,4
Kr	1,4	10059	5953	3241	3942	1,3,4
3-metil-antrasen	1,4	9400	5850	3949	3117	1,3,4
	8,-					
pisen	1,4	9219	5937	3942	3237	1,3,4
indeno(1,2,3-hi)krisen	1,4	9195	6022	3957	3392	1,3,-
pisen	4,1	9556	6004	3364	3967	1,3,4

Keterangan: At=antitumor, sebagai blocking agents (1), menginduksi GST (3), atau menghalangi AHH (4). Keterangan lain dapat dilihat pada tabel sebelumnya.

Tabel 6. Senyawa kumarin yang tidak aktif sebagai antitumor menurut batasan p-kumarin

Senyawa induk	K/N	pos	δE	$P_{C=O}$	P_{C-O}	P_{C-O}
trifenilen	N	1,2	9446	6202	3459	3788
naftasen	N	1,2	6522	6506	3690	2912
pentasen	N	1,2	4932	6510	3678	2900
benzo(a)pentasen	N	5,6	5299	6900	3742	2729
		13,12	5418	6508	3684	2907
		10,11	5407	6506	2906	3683
		4,3	4408	6202	3750	3314
		1,2	4494	6230	3432	3777
indeno(1,2,3-cd)piren	K	11,12	5588	6461	3902	3359
		4,5	6836	6505	4188	3786
		10,9	7306	6072	3773	3410
		7,8	7208	6081	3436	3784
dibenzo(b,k)BaP	N	6,5	5828	6694	2790	3685
		14,15	5695	6837	2999	3793
		4,3	5444	6423	3215	3756
		12,11	5416	6486	3715	2983
		(5,6)	6502	6832	2930	3809
(14,15)		6859	3782	2867		
benzena	N	1,2	11598	6059	3863	4001

Keterangan tabel dapat dilihat pada tabel sebelumnya.

K = senyawa induk dapat membentuk metabolit aktif, N = tidak dapat

KESIMPULAN

P-kumarin dan p-kromon yang karsinogen memenuhi batasan : δE 0,6950-1,1300; $p_{C=O}$ 0,6100-0,7000; p_{C-O} 0,2750-0,3400 (p-kumarin), dan δE 0,9150-1,0550; $p_{C=O}$ 0,5750-0,6050; p_{C-O} 0,3000-0,3400 (p-kromon). Sebahagian besar p-kumarin aktif sebagai antitumor, tidak demikian halnya dengan p-kromon. Di samping itu, lebih mudah mensintesis p-kumarin pada DK daripada daerah lainnya.

P-kumarin dan p-kromon sebagai (1) blocking agents, mempunyai p_{C-O} bersesuaian dengan p_{C-O} diol epoksida yang diblok, (2) penahan aktivitas AHH, mempunyai $\delta E > 0,9200$ dan $< 0,6500$, (3) penginduksi GST, mempunyai $\delta E > 0,8700$ dan $p_{C=O} \leq 0,6400$. Senyawa ini tidak mempengaruhi aktivitas EH. P-kumarin dengan δE 0,6950-0,8700 dan $p_{C=O}$ 0,6400-0,7000 menginduksi KR.

DAFTAR PUSTAKA

- Alo, B.L., A. Kandil, P.A. Patil, M.J. Sharp, M.A. Siddiqui, V. Snieckus and P.D. Josephy, 1991. Sequential Directed Ortho Metalation-Boronic Acid Cross-Coupling Reactions: A General regiospecific Route to Oxygenated Dibenzo(h,d)-pyran-6-one Related to Ellagic Acid. *J. Org. Chem.* 56: 3763-3768.
- Benson, A.M., Y.N. Cha, E. Bueding, H.S. Heine, and P. Talalay, 1979. Elevation of Extrahepatic Glutathione S-Transferase and Epoxide Hydratase Activities by 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole. *Cancer Res.* 39: 2971-2977.
- Cody, V., E. Middleton, Jr., J.B. Harborne, 1985. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships*. Allan R. Liss, Inc., New York.
- Das, M., H. Mukhtar, D.P. Bik, and D.R. Bickers, 1987. Inhibition of Epidermal Xenobiotic Metabolism in SENCAR Mice by Naturally Occuring Plant Phenols. *Cancer Res.* 47: 760-766.
- De Long, M.J., H.J. Prochaska, and P. Talalay, 1986. Induction of NAD(P)H : Quinone Reductase in Murine Hepatoma Cells by Phenolic Antioxidants, Azo Dyes, and Other Chemoprotectors : A Mode System for the Studying of Anticarcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83: 787-791.
- Harvey, R.G., J.T. Hahn, M. Bukowaka, and H. Jackson, 1990. A New Chromone and Flavone Synthesis and Its Utilization for the Synthesis of Potentially Antitumorogenic Polycyclic Chromones and Flavones. *J. Org. Chem.* 55: 6161-6166.
- Kusuma, T.S., 1991. Mempelajari Sifat Pembentukan Kanker Senyawa Hidrokarbon Aromatik Polisiklik. *Laporan Penelitian*, Kontrak No. 025/P4M/DPPM/BDXXI/1990, Tanggal 25 Mei 1990.
- Kusuma, T.S., 1992. Korelasi antara δE Epoksida Teluk dan Antiteluk Hidrokarbon Aromatik Polisiklik dengan Kereaktifan Karsinogennya. *Tidak Dipublikasikan*.
- Kusuma, T.S. 1992a. Korelasi antara δE Hidrokarbon Aromatik Polisiklik dengan Kemungkinan untuk Membentuk Diol Epoksida Reaktif. *Tidak Dipublikasikan*.
- Kusuma, T.S., 1993. Mempelajari Sifat Karsinogen Senyawa Kumin dan Pengaruh Zat Warna Azo untuk Menurunkan Aktivitas Biologisnya. *Laporan Penelitian*, Kontrak No. 45/P4M/DPPM/L-3311/BDI/1992, Tanggal 17 Juni 1992.
- Miyamoto, T., M. Silva, and B.D. Hammock, 1987. Inhibition of Epoxide Hydrolase and Glutathione S-Transferase by 2-, 3- and 4-Substituted Derivatives of 4'-Phenylchalcone and Its Oxide. *Arch. of Biochem. and Biophys.* 254: 203-213.
- Mukhtar, H., M. Das, D.R. Bickers, 1986. Inhibition of 3-Methyl-Cholantrene-Induced Skin Tumorigenicity in BALB/c Mice by Chronic Oral Feeding of Trace Amounts of Ellagic Acid in Drinking Water. *Cancer Res.* 46: 2262-2265.
- Nelson, S.D., 1982. Metabolic Activation and Drug Toxicity. *J. Med. Chem.* 25: 753-765.
- Prochaska, H.J., M.J. De Long, and P. Talalay, 1985. On the Mechanism of Induction of Cancer Protective Enzymes : A Unifying Proposal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82: 8232-8236.
- Robert, E.A., C.L. Golas, A.B. Okey, 1986. Ah Receptor Mediating Induction of Aryl Hydrocarbon Hydroxylase: Detection in Human Lung by Binding of 2,3,7,8-(¹⁴C)Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Cancer Res.* 46: 3739-3743.

- Talalay, P. M.J. De Long, and H.J. Prochaska, 1988. Identification of A Common Chemical Signal Regulating the Induction of Enzymes that Protect against Chemical carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 8261-8265.
- Wattenberg, L.W., 1983. Inhibition of Neoplasia by Minor Dietary Constituents. *Cancer Res. Suppl.* 43: 2448s-2453s.
- Wood, A.W., M.T. Huang, R.L. Chang, H.L. Newmark, R.E. Lehr, H. Yagi., J.M. Sayer, D.M. Jerina, and A.H. Conney, 1982. Inhibition of the Mutagenicity of Bay-Region Diol Epoxides of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Naturally Occuring Plant Phenols : Exceptional Activity of Ellagic Acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 5513-5517.

Tambahan : Lampiran 1 yang memuat struktur HKAP dan Lampiran 2 yang memuat nama-nama HKAP dari Lampiran 1 beserta nilai E_s , δE , $p_{C=O}$ dan p_{CO} dari turunan kumarin dan kromonnya dapat diminta langsung pada penulis.