

**NASKAH PUBLIKASI**

**UJI AKTIVITAS ANTAGONISME SENYAWA *1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon* PADA RESEPTOR ACh-M<sub>3</sub> UTERUS MARMUT  
TERISOLASI : STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO***



**Disusunoleh**

**SARI NAFILA**

**20120350033**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

**2016**

**UJI AKTIVITAS ANTAGONISME SENYAWA 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon PADA RESEPTOR ACh-M<sub>3</sub> UTERUS MARMOT  
TERISOLASI : STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO*  
TEST ACTIVITIES ANTAGONISM COMPOUNDS 1-(2,5-dihydroxy phenyl) -  
(3-pyridine-2-yl)-propenon ACh-M<sub>3</sub> RECEPTORS IN UTERINE MARMOT  
ISOLATED STUDIES *IN VITRO* AND *IN SILICO***

**Sari Nafila**

Pharmacy Department, Medical and Health Science Faculty  
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta  
sarinafila@gmail.com

**ABSTRACT**

*The compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon calchone compound is a derivative that is substituted by two hydroxy groups on the A ring and has a 2-pyridyl group on the ring B. The analysis showed that the compound disconnection this can be synthesized from the starting material 2,5-dihydroxyacetophenon and pyridine-2-carbaldehyd. Synthesis of the compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon using microwave method performed by reacting the compound pyridine-2-carbaldehyd and 2,5-dihydroxyacetophenon without solvent with a catalyst K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in microwave. This research aims to study the pharmacodynamic effects of the compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon against acetylcholine receptors that induced in the isolated guinea pig uterine. The compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl) - (3-pyridine-2-yl) -propenon given at a dose of 10 μM and 20 μM. Then, agonis given the rate series 10<sup>-8</sup> – 10<sup>-2</sup>M. In vitro tests have also examined the type of antagonism of the compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon and nature reversibility's receptor. In addition to in vitro assays, in this study also tested in silico using a docking program Autodock.*

*The results showed that the compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon can inhibit uterine smooth muscle contraction induced isolated acetylcholin. In receptors ACh-M<sub>3</sub> shifts the value of pD<sub>2</sub> significant (p < 0.05) only in the group of compounds 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl) -propenon 20 μM. Value pD<sub>2</sub> control group, the compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon 10 μM and 20 μM respectively of 6.13; 5.54 and 5.49. From the analysis of Schild-plot known type of antagonism is competitive (slope: 0.853, pA<sub>2</sub>: 1,728). Bonding compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon to the ACh-M<sub>3</sub> receptors are weaker than the native ligand (tiotropium, docking score: -115.107). The conclusion of this study is the compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-(3-pyridine-2-yl)-propenon have a competitive antagonist activity at the receptor ACh-M<sub>3</sub>.*

**Keywords:** *Compound 1-(2,5-dihydroxyphenyl) - (3-pyridine-2-yl)-propenon, isolated guinea pig uterine ACh-M<sub>3</sub> receptor, competitive antagonist.*

## INTISARI

Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon adalah turunan senyawa kalkon yang tersubstitusi oleh dua gugus hidroksi pada cincin A dan memiliki gugus 2-piridil pada cincin B. Analisis diskoneksi menunjukkan bahwa senyawa ini dapat disintesis dari *starting material* 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldehid. Sintesis senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon menggunakan metode *microwave* dilakukan dengan cara mereaksikan senyawa piridin-2-karbaldehid dan 2,5-dihidroksiasetofenon tanpa pelarut dengan katalis  $K_2CO_3$  dalam *microwave*.

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek farmakodinamik senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap reseptor asetilkolin yang diinduksikan pada uterus marmut terisolasi. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon diberikan dengan dosis 10  $\mu M$  dan 20  $\mu M$ . Sementara, agonis diberikan dengan seri kadar  $10^{-8}$  -  $10^{-2}$  M. Pada uji *in vitro* juga akan dipelajari tipe antagonisme dari senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dan sifat reversibilitasnya pada reseptor. Selain uji *in vitro*, pada penelitian ini juga dilakukan uji *in silico* dengan menggunakan program *docking* dengan menggunakan *Autodock*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dapat menghambat kontraksi otot polos uterus terisolasi yang diinduksikan asetilkolin. Pada reseptor ACh-M<sub>3</sub> terjadi pergeseran nilai  $pD_2$  yang signifikan ( $p < 0,05$ ) hanya terjadi pada kelompok senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon 20  $\mu M$ . Nilai  $pD_2$  kelompok kontrol, senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon 10  $\mu M$  dan 20  $\mu M$  berturut-turut adalah sebesar 6,13; 5,54 dan 5,49. Dari hasil analisis *Schild-plot* diketahui tipe antagonismenya bersifat kompetitif (*slope*: 0,853,  $pA_2$ :1,728). Ikatan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon ke reseptor ACh-M<sub>3</sub> tersebut bersifat lebih lemah jika dibandingkan dengan *native ligand* (tiotropium, skor *docking*: -115,107). Kesimpulan dari penelitian ini adalah senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon memiliki aktivitas antagonis kompetitif pada reseptor ACh-M<sub>3</sub>.

**Kata kunci:** Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon, uterus marmut terisolasi, reseptor ACh-M<sub>3</sub>, antagonis kompetitif.

## PENDAHULUAN

Seiring dengan berkembangnya zaman, banyak penelitian yang mengulas tentang manfaat dari suatu senyawa yang sebelumnya belum banyak diketahui, baik itu untuk pencegahan maupun penyembuhan, diolah secara tradisional ataupun secara modern. Salah satunya senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propanon yang merupakan senyawa sintesis turunan kalkon yang memiliki beberapa manfaat.

Penyebaran senyawa kalkon di alam sangat terbatas dan hanya ditemukan pada beberapa golongan tumbuhan dalam jumlah yang sedikit. Hal ini disebabkan kalkon memiliki peranan penting dalam pembuatan turunan flavonoid karena berfungsi sebagai zat antara. Kalkon biasanya langsung berubah menjadi

flavanon maupun turunan flavonoid yang lain. Kalkon dan turunannya juga memegang peranan penting di dalam bahan alam dan telah diteliti berbagai aktivitas farmakologi dan aktivitas biologi. Kalkon dan turunannya mempunyai beberapa aktivitas seperti: antibakteri, antiplatelet, antiulceratif, antimalaria, antikanker, antiviral, antileismanial, antioksidan, antihiperlipidemia, immunomodulator, antiinflamasi (Kishor, *et al.*, 2009). Oleh karena itu, aktivitas biologi dan potensi senyawa ini sangat bermanfaat bagi pengembangan obat, maka perlu adanya upaya pengembangan sintesis senyawa kalkon dan derivatnya (Diedrich, 1962). Salah satu contoh tanaman yang mengandung kalkon adalah tanaman ashitaba, tanaman ashitaba juga 31% dan pada anak-anak 50-75% mengandung senyawa

alkaloid yang dapat digunakan untuk terapi spasme uterus, tetapi hal tersebut belum diuji efektifitasnya (Akihisa *et al.* 2003).

Penelitian terdahulu melaporkan bahwa kandungan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon memiliki prospek yang cerah untuk dikembangkan sebagai agen anti-inflamasi, sehingga dapat digunakan untuk mengurangi berbagai gejala inflamasi. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dilaporkan memiliki efek spasmolitik pada ileum marmut yang dikontraksi menggunakan histamin dan asetilkolin (Setiyani, 2016).

Spasmolitik adalah zat yang dapat mengatasi kejang otot disekitar perut yang mengakibatkan nyeri kronis. Kejang atau spasme otot secara umum adalah kontraksi otot

yang terjadi secara tiba-tiba yang dapat terjadi karena penggunaan otot yang terus-menerus atau pada saat kondisi udara yang dingin sehingga mengganggu aliran darah terganggu. Prevalensi spasme otot ini belum pasti karena banyak penderita yang tidak melaporkan gejala mereka. Apabila spasme tersebut terjadi di uterus maka hal tersebut dinamakan Disminorhea. Disminorhea adalah nyeri selama menstruasi yang disebabkan oleh kejang otot uterus. Nyeri tersebut terasa diperut bagian bawah. Nyeri dapat terasa sebelum atau sesudah haid, dapat bersifat kolik atau terus menerus. Hal ini disebabkan oleh kontraksi miometrium yang diinduksi oleh prostaglandin tanpa adanya kelainan patologis pelvis (Tortora, *et al.* 2006)

menghambat peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler melalui penghambatan influks  $\text{Ca}^{2+}$  ekstraseluler dan menghambat pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dari *calcium-store* sehingga mampu mengurangi respon kontraksi otot polos ileum (Setiyani, 2016)

Penelitian ini memusatkan pada uji farmakodinamik interaksi senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap reseptor asetilkolin pada otot polos uterus. Seperti yang dijelaskan pada penelitian terdahulu, pada organ uterus terdapat pula reseptor ACh-M<sub>3</sub>. Untuk lebih mengetahui lebih dalam mengenai kekuatan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap reseptor ACh-M<sub>3</sub>, penelitian ini dilanjutkan dengan uji *in silico* yaitu *docking* dengan menggunakan program *Autodock*.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium dengan studi *in vitro* dan *in silico*.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Dilaksanakan dalam waktu kurang lebih 1 bulan masa penelitian.

Subyek penelitian yang akan digunakan berupa marmut betina yang tidak sedang hamil dengan berat badan antara 400 – 500 gram. Dan umur diatas 3 bulan. Dalam penelitian ini subjek dikorbankan dengan cara dislokasi tulang

belakang kepala (*cervix*), kemudian dilakukan isolasi organ uterus. Selanjutnya organ uterus diletakkan di dalam alat *organ bath*, lalu diinduksi asetilkolin. Selanjutnya, dilakukan penentuan aktivitas antagonisme.

Langkah kerja yang pertama dilakukan yaitu uji pelarut dengan menggunakan DMSO. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dilarutkan dalam dimetil sulfoksida (DMSO), untuk mengetahui senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap kontraksi otot polos uterus hanya disebabkan oleh senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon saja.

Jumlah DMSO yang digunakan adalah sebanyak 100  $\mu$ L.

kedua dilakukan uji Atropin. Atropin memiliki afinitas kuat terhadap reseptor muskarinik, di mana obat ini terikat secara kompetitif, sehingga mengantagonis asetilkolin terikat pada tempatnya di reseptor muskarinik. Uji atropin ini bertujuan untuk membandingkan antara atropin dengan senyawa uji yaitu senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon, apakah memiliki aktifitas yang sama dalam menghambat asetilkolin pada reseptor ACh-M<sub>3</sub>. Atropin di berikan dengan konsentrasi sebesar 10  $\mu$ M dan 50  $\mu$ M.

Kemudian uji yang ketiga yaitu pengaruh Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap Kontraksi Otot Polos Uterus Akibat Pemberian Seri Konsentrasi Asetilkolin. Digunakan

senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dengan konsentrasi sebesar 10  $\mu\text{M}$  dan 20  $\mu\text{M}$ . Membandingkan nilai  $\text{pD}_2$  asetilkolin dengan dan tanpa praperlakuan dari senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon. Nilai parameter antagonis ( $\text{pA}_2$ ) senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap reseptor asetilkolin dapat diukur dan diidentifikasi dengan menggunakan analisa Schild-Plot.

## HASIL

Pemberian DMSO menggeser kurva hubungan seri konsentrasi asetilkolin terhadap % respon kontraksi otot polos uterus dan menurunkan nilai rata-rata  $\text{pD}_2$  asetilkolin dari 6,12 menjadi 6,09. Meskipun demikian, berdasarkan uji t berpasangan ( $n=5$ ) penurunan nilai

$\text{pD}_2$  asetilkolin tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ), sehingga disimpulkan pelarut DMSO 100  $\mu\text{L}$  tidak mempengaruhi kontraksi otot polos uterus yang diinduksi oleh asetilkolin.

Hasil uji atropin menunjukkan pergeseran kurva ke kanan menandakan bahwa atropin dapat menghambat atau bersifat antagonis. Pergeseran kurva hubungan seri konsentrasi asetilkolin terhadap rata-rata % respon kontraksi otot polos uterus tersaji pada gambar 6. Besar nilai  $\text{pD}_2$  kelompok kontrol, atropin 10  $\mu\text{M}$ , atropin 50  $\mu\text{M}$  tersebut berturut-turut adalah sebesar 6,19; 5,6 dan 4,71. Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, Penurunan nilai  $\text{pD}_2$  kelompok atropin 50 $\mu\text{M}$  dan 10 $\mu\text{M}$  bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) yaitu berbeda signifikan bila dibandingkan



dengan kontrol. Penurunan nilai  $pD_2$  ini menunjukkan bahwa atropin memiliki aktivitas antagonisme pada reseptor ACh-M<sub>3</sub>.

Hasil docking molekuler senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon pada reseptor ACh-M<sub>3</sub> menghasilkan skor docking -7,35. Pada validasi ini dilakukan proses *redocking Native ligand* (Tiotropin) terhadap reseptor ACh-M<sub>3</sub>. Dari hasil validasi diperoleh nilai RMSD 1,5000 dengan skor *docking* -9,49. Sehingga dapat diketahui protokol *docking* pada reseptor ACh-M<sub>3</sub> ini bersifat valid.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dengan kadar 10 dan 20  $\mu$ M dapat menggeser kurva hubungan konsentrasi agonis dengan % respon kontraksi ke kanan.

Pergeseran kurva ke kanan menandakan bahwa senyawa yang diujikan dapat menghambat atau bersifat antagonis. Respon kontraksi otot polos uterus 100% masih dapat tercapai dalam konsentrasi  $3 \times 10^{-4}$  M. Pergeseran kurva hubungan seri konsentrasi asetilkolin terhadap rata-rata % respon kontraksi otot polos uterus tersaji pada gambar 12. Pada praperlakuan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon 10  $\mu$ M, respon kontraksi bahkan belum terlihat sampai pada pemberian asetilkolin kadar  $3 \times 10^{-6}$  M. Hal ini berbeda dengan praperlakuan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon 20  $\mu$ M, respon kontraksi mulai terlihat pada kadar asetilkolin lebih rendah yaitu  $3 \times 10^{-5}$  M.

## **DISKUSI**

Penelitian aktivitas senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon sebagai antagonis reseptor ACh-M<sub>3</sub> ini dilakukan dengan menggunakan otot polos uterus dalam media larutan *buffer tyrode* pada alat organ terisolasi. Metode organ terisolasi adalah suatu metode dalam percobaan farmakologi yang dapat digunakan untuk menganalisis hubungan konsentrasi dengan respon suatu senyawa obat. Dengan metode ini, konsentrasi agonis dan antagonis reseptor pada tingkat jaringan dapat diketahui secara pasti. Metode ini mempunyai kemampuan untuk mengukur efek sampai pada efek dengan intensitas maksimum. Hal ini tidak sepenuhnya dapat dilakukan ketika menggunakan organisme utuh (pengujian secara *in vivo*). Selain memiliki beberapa kelebihan,

metode ini memiliki beberapa kelemahan. Larutan *buffer tyrode* yang digunakan tidak sepenuhnya sesuai dengan larutan fisiologis tubuh, sehingga apabila terlalu lama maka akan mematikan jaringan. Selain itu, isolasi organ dalam alat ini akan mengakibatkan hilangnya fungsi regulasi fisiologis pada organ tersebut (Lullmann *et al.*, 2000). Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dikatakan memiliki aktivitas sebagai antagonis reseptor ACh-M<sub>3</sub> apabila mampu mengurangi potensi asetilkolin dalam menginduksi respon kontraksi otot polos uterus marmut terisolasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon 10 $\mu$ M dan 20  $\mu$ M mampu menghambat respon kontraksi otot polos uterus marmut terisolasi yang diinduksi oleh seri

konsentrasi asetilkolin. Hal ini ditandai dengan terjadinya pergeseran asetilkolin kurva respon kontraksi otot polos uterus terisolasi ke arah kanan dengan pola tergantung dosis. Selain itu juga terjadi penurunan harga  $pD_2$  senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dengan dosis  $10\mu M$  dan  $20\mu M$  secara berturut-turut dari 6,13 menjadi 5,54 dan 5,49. Pada kurva hubungan logaritma konsentrasi asetilkolin terhadap % respon kontraksi otot polos uterus, respon kontraksi maksimum masih dapat tercapai pada pemberian asetilkolin konsentrasi tinggi. meskipun ada pengaruh antagonis, pemberian agonis dengan konsentrasi yang lebih besar akan tetap mampu memicu respon maksimum.

respon maksimum kembali setelah sebelumnya diturunkan oleh

senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon. Hal ini merupakan salah satu ciri khas dari antagonis kompetitif. Aktivitas senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon sebagai antagonis kompetitif diperkuat oleh hasil analisa Schild-Plot, dimana nilai *slope* kurva Schild-Plot yang dihasilkan mendekati angka satu (0,853). Berdasarkan percobaan dengan organ terisolasi ini juga diketahui afinitas senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon bersifat relatif lemah terhadap reseptor asetilkolin dengan nilai  $pA_2$  sebesar 1,728, sehingga diperkirakan potensi senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon sebagai antagonis reseptor ACh-M<sub>3</sub> tidak terlalu tinggi. Kemudian dari hasil uji reversibilitas diketahui bahwa ikatan senyawa 1-

(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon terhadap reseptor ACh-M<sub>3</sub> masih belum terdisosiasi total apabila dilakukan pencucian menggunakan *buffer tyrode* setiap 10menit selama 30 menit. Untuk mengetahui gambaran kekuatan ikatan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon pada reseptor ACh-M<sub>3</sub> secara lebih jelas, maka dilakukan perbandingan skor *docking* terhadap beberapa antagonis ACh-M<sub>3</sub>. Antagonis ACh-M<sub>3</sub> yang digunakan pada penelitian ini diantaranya adalah atropin. Atropin adalah antagonis ACh-M<sub>3</sub> yang sering digunakan untuk menimbulkan efek midriasis pada otot mata, sedangkansenyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon memiliki aktivitas antagonis reseptor ACh-M<sub>3</sub> pada otot

polos uterus. Apabila dibandingkan skor *docking* dengan atropin, ternyata ikatan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dengan reseptor ACh-M<sub>3</sub> bersifat lebih kuat (skor senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon:-7,35). Skor *docking* atropin adalah -5,36.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon memiliki aktivitas antagonisme terhadap reseptor ACh-M<sub>3</sub> dengan nilai pA<sub>2</sub> adalah 1,728. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dapat memberikan efek antagonis terhadap reseptor ACh-M<sub>3</sub> dengan dosis sebesar 10μM dan 20μM. Berdasarkan uji *in silico* senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-

propenon diketahui dapat terikat pada reseptor ACh-M<sub>3</sub> dengan skor *Docking* sebesar -7,35, namun ikatannya lebih lemah apabila dibandingkan dengan *native ligandnya* yaitu tiotropium.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Akihisa T., H. Tokuda, M. Ukiya, M. Iizuka, S. Schneider, K. Ogasawara, T. Mukainaka, K. Iwatsuki, T. Suzuki dan H. Nishino. 2003. *Chalcones, coumarines, and flavonones from the exudate of Angelica keiskei and their chemopreventive effects*. *Cancer Letters*. 201 : 133-137.
- Diedrich, D. F. 1962. Some New Synthetic Flavanoid Glycosides Related in Structure to Phlorizin. *J. Med. Pharm. Chem*, 1054-1062
- Kishor V.G., Sandip V.G., Satish B.J., and Shantilal D.R., 2010, Synthesis of Some Novel Chalcones of Phthalimidoester possessing good antiinflammatory and antimicrobial activity, *Indian Journal of Chemistry*, 49B : 131-136.
- Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A., Dan Bieger, D., 2000, *Color Atlas Of Pharmacology*. New York: Second Edition Thieme.
- Setiyani, A.R., 2016, Uji Aktivitas Antagonisme Senyawa *1-(2,5-Dihidroksifenil)-(3-Piridin-2-Il)-Propenon* pada Reseptor ACh-M<sub>3</sub> Ileum Marmut Terisolasi : Studi *In Vitro* Dan *In Silico*.
- Tortora, G.J., and B. Derrickson. 2006. *Principles of Anatomy and Physiology*. 11th ed. John Wiley and Sons, Inc., United States.