

INTISARI

Hesperidin adalah salah satu flavanon yang banyak ditemukan pada kulit jeruk. Senyawa ini memiliki efek sitotoksik yang kuat pada beberapa sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik dan penghambatan metastasis senyawa hesperidin (Hsd) tunggal maupun kombinasinya dengan agen kemoterapi doksorubisin (Dox) pada sel kanker payudara tipe *triple negative receptor* (4T1). Pada penelitian ini, uji sitotoksik senyawa hesperidin, doksorubisin, dan kombinasi keduanya (D-Hsd) dilakukan dengan menggunakan *MTT assay*, yang kemudian dilanjutkan dengan pengujian induksi apoptosis dan modulasi siklus sel menggunakan *flowcytometer*. Untuk mengamati aktivitas penghambatan metastasis oleh hesperidin, doksorubisin maupun kombinasi keduanya dilakukan dengan pengamatan lamellipodia menggunakan *inverted mikroskop*, *scratch wound healing assay*, *gelatin zymography* dan *western blot* untuk mengamati ekspresi protein Rac-1.

Hesperidin menunjukkan efek sitotoksik pada sel 4T1 secara *dose dependent manner* (IC₅₀: 284 µM). Perlakuan kombinasi secara umum bersifat sinergis serta mampu menurunkan viabilitas sel hingga 67% akibat induksi apoptosis dan akumulasi sel pada G2/M. Kombinasi ini menunjukkan penghambatan migrasi sebesar 79% pada uji migrasi *scratch wound healing*. Selain itu kombinasi Hsd dan Dox menghambat pembentukan lamellipodia, penurunan ekspresi protein MMP-9, dan Rac-1 yang diduga berkontribusi terhadap efek penghambatan metastasis sel 4T1. Hasil ini menunjukkan potensi hesperidin dalam meningkatkan efek sitotoksik agen kemoterapi dan penghambatan migrasi.

Kata kunci: Hesperidin, doksorubisin, sitotoksik, anti metastasis, 4T1.

ABSTRACT

Hesperidin is one of flavanone which is mainly found in citrus fruits peels. This compound possess strong cytotoxic effect in several cancer cell lines. The purpose of this study is to investigate the cytotoxic activity, migration and invasion inhibitory effect of hesperidin (Hsd) in combination with doxorubicin (Dox) on highly metastatic breast cancer cells (4T1). In this study, the cytotoxic activity of hesperidin, doxorubicin, and its combination were performed using MTT assay, apoptotic induction and cell cycle modulation were examined by flowcytometer. To observe the inhibitory migration of hesperidin, doxorubicin and it's combination were performed by lamellipodia formation using inverted microscopy, scratch wound healing assay, gelatine zymography, and western blot to observe Rac-1 protein expression.

Hesperidin showed cytotoxic effects on 4T1 cells in a dose-dependent manner (IC_{50} : 284 μ M). Hesperidin revealed synergistic effect with doxorubicin and decreased cell viability up to 67%, due to apoptosis induction and cell accumulation in G2/M-phase. This combination inhibited migration under wound healing up to 79% closure and inhibited lamellipodia formation, decreased proteion expression of MMP-9, and Rac-1 which is contribute to the inhibited 4T1 cell migration. These results strongly suggest the potency of hesperidin to be developed as co-chemotherapeutic agent for metastatic breast cancer treatment.

Keywords: hesperidin, doxorubicin, cytotoxic effect, migration, 4T1 cells.