

### **Intisari**

Hesperetin (Hst) merupakan flavonon golongan sitrus yang banyak terkandung di buah jeruk dan lemon. Hesperetin diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan, anti-inflamasi, anti-alergi, hipolipidemik, vasoprotektor, dan antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi kombinasi hesperetin dan agen kemoterapi, yaitu doksorubisin (Dox) sebagai agen kokemoterapi pada sel kanker payudara 4T1. Metode yang digunakan dalam penelitian ini meliputi uji sitotoksik dengan *MTT Assay*, uji modulasi siklus sel dan induksi apoptosis dengan *flowsitometri*, uji metastasis dengan *scratch wound healing assay* dan *gelatine zymograph*. Hasil uji *MTT Assay* diketahui hesperetin bersifat sitotoksik terhadap sel 4T1 dan kombinasinya dengan doksorubisin memberikan efek sinergis ringan berdasarkan nilai CI. Kombinasi hesperetin dan doksorubisin dapat meningkatkan apoptosis relatif terhadap kontrol sel serta dapat memodulasi siklus sel pada sel kanker payudara 4T1 pada fase G2/M. Kombinasi hesperetin dan doksorubisin juga mampu menghambat migrasi dan menurunkan ekspresi MMP-9 pada sel kanker payudara kanker payudara 4T1. Berdasarkan data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa hesperetin berpotensi sebagai kokemoterapi doksorubisin terhadap sel 4T1 dengan menginduksi apoptosis, memodulasi siklus sel, menghambat migrasi, dan menurunkan ekspresi MMP-9.

**Kata Kunci:** Hesperetin, 4T1, siklus sel, apoptosis, metastasis, MMP-9

## **Abstract**

Hesperetin (Hst), a citrus flavonon, is widely contained in citrus fruits and lemons. Hesperetin is known to have activity as an antioxidant, anti-inflammatory, anti-allergic, hypolipidemic, vasoprotector, and anticancer. This study aims to explore the potential combination of hesperetin and chemotherapy agents, Doxorubicin (Dox) as an agent of co-chemotherapy in 4T1 breast cancer cells. Methods used in this study included cytotoxic test with MTT Assay, cell cycle modulation and apoptotic induction test with flowcitometry, metastatic test with scratch wound healing assay and gelatine zymography. MTT Assay results are known to be cytotoxic to 4T1 cells and the combination with doxorubicin gives a synergistic effect based on CI value. The combination of hesperetin and doxorubicin can induce apoptosis and modulate the cell cycle in 4T1 breast cancer cells in the G2/M phase. The combination of hesperetin and doxorubicin can inhibit migration and decrease MMP-9 expression in breast 4T1 breast cancer cells. Based on the data obtained it can be concluded that hesperetin has potential as doxorubicin co-chemotherapy against 4T1 breast cancer cells by inducing apoptosis, modulating cell cycle, inhibiting migration, and decreasing MMP-9 expression.

**Keywords:** Hesperetin, 4T1, cell cycle, apoptosis, metastatic, MMP-9