



Potensi Tanaman Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Sebagai Antikanker

Alfi Israhmayani Komara, Indra T. Maulana *

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 11/11/2023

Revised : 22/12/2023

Published : 23/12/2023



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 3

No. : 2

Halaman : 89-94

Terbitan : Desember 2023

ABSTRAK

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) ialah salah satu tumbuhan yang dikenal mempunyai efek sebagai antikanker. Pemakaian jeruk nipis sebagai antikanker sudah banyak dilakukan riset secara ilmiah, tetapi belum tersajikan secara holistik. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan secara Systematic Literature Review (SLR) sehingga bisa dijadikan rujukan dalam pengembangan obat baru antikanker. Riset literatur ini bertujuan untuk mengenali potensi dan mekanisme tanaman jeruk nipis dalam menghambat proliferasi sel kanker serta mengetahui nilai IC_{50} yang dapat menghambat proliferasi sel kanker dimana pengambilan data dilakukan pada portal Google Scholar, PubMed serta Science Direct sehingga diperoleh sebanyak tujuh artikel yang memenuhi kriteria penelitian ini. Hasil analisis menunjukkan bahwa tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) mempunyai kemampuan sebagai antikanker melalui mekanisme seperti induksi apoptosis serta memiliki potensi pada rentang nilai IC_{50} sebesar $2,18 \mu\text{g/mL}$ – $320 \mu\text{g/mL}$ dimana pada rentang tersebut tanaman jeruk nipis dikatakan memiliki aktivitas yang sangat kuat, moderat aktif hingga rendah sebagai antikanker. Aktivitas antikanker tanaman jeruk nipis yang paling baik terdapat pada ekstrak kulit jeruk nipis terhadap sel kanker kolorektal lim 1863 dengan nilai IC_{50} pada rentang $2,18 \mu\text{g/mL}$.

Kata Kunci: Kanker; antikanker; IC_{50} .

ABSTRACT

Lime (*Citrus aurantifolia*) is one of the plants known to have anticancer effects. The use of lime as an anticancer has been scientifically researched, but has not been presented holistically. Therefore, this research was conducted in a Systematic Literature Review (SLR) so that it can be used as a reference in the development of new anticancer drugs. This literature research aims to recognize the potential and mechanism of lime plants in inhibiting cancer cell proliferation and determine the IC_{50} value that can inhibit cancer cell proliferation where data retrieval is carried out on Google Scholar, PubMed and Science Direct portals so that seven articles are obtained that meet the criteria of this study. The results of the analysis show that lime peel plant (*Citrus aurantifolia*) has the ability as an anticancer through mechanism such as induction of apoptosis and has potential in the IC_{50} values range of $2,18 \mu\text{g/mL}$ – $320 \mu\text{g/mL}$ where in that range lime plants are said to have very strong, moderately active to low as anticancer. The best anticancer activity of lime plants is found in lime peel extract against colorectal cancer cells lim 1863 with IC_{50} values in the range of $2,18 \mu\text{g/mL}$.

Keywords: Cancer; anticancer; IC_{50} .

A. Pendahuluan

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan perkembangan sel secara tidak terkendali yang merusak sel-sel jaringan di sekitarnya dan dapat berakibat fatal seperti kematian. Kanker diketahui sebagai penyakit ganas sebab sifatnya yang tumbuh dengan tidak terkontrol sehingga dapat menyebabkan kematian. Kanker dapat terjadi ketika sel-sel normal berganti dan berkembang dengan cepat sehingga tidak bisa dikendalikan oleh tubuh (Iskandar, 2007).

Data Global Cancer Observatory tahun 2018 menampilkan prevalensi kanker di Indonesia mencapai 136,2/100.000 penduduk. Berdasarkan data tersebut, Indonesia memiliki kasus kanker terbanyak baik di Asia maupun di Asia Tenggara, dimana masing-masing menduduki peringkat 23 dan 8. Kanker payudara dengan angka kematian 42,1/100.000 penduduk dan disusul kanker serviks dengan angka kematian 13,9/100.000 penduduk merupakan penyakit kanker paling umum pada wanita (Kemenkes, 2019).

Salah satu masalah paling mendesak yang dihadapi para tenaga kesehatan adalah pengembangan obat antikanker. Dari segi pengobatan, terapi hormon, terapi target, imunoterapi dan pembedahan merupakan pilihan untuk mengobati kanker. Namun, hal tersebut memiliki efek samping yang bisa saja berbahaya bagi kesehatan baik secara fisik maupun mental. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengembangkan obat baru, salah satunya dengan menggunakan tanaman obat herbal (Fitriatuzzakiyyah, *et al.*, 2017).

Tanaman Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) berasal dari famili Rutaceae dengan genus *Citrus*. Mulanya jeruk nipis dikenal dengan nama *Citrus aurantium* dengan subspecies *aurantifolia*, lalu selanjutnya jeruk nipis dikenal dengan nama *Citrus aurantifolia*. Tanaman ini mengandung golongan senyawa flavonoid yang merupakan kelompok terbesar senyawa polifenol yang diketahui berperan sebagai antioksidan dan antikanker (Ivana, *et al.*, 2022); (Jiang, *et al.*, 2014).

Karena aktivitas antioksidannya yang tinggi maka jeruk nipis banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Adanya metabolit sekunder seperti minyak atsiri dan flavonoid merupakan bukti dari aktivitas antioksidan ini. Aktivitas antioksidan yang tinggi memiliki korelasi dengan aktivitas antikanker baik secara langsung maupun tidak langsung (Tati, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat ditarik rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana potensi jeruk nipis sebagai antikanker, bagaimana mekanisme aksi dari tanaman jeruk nipis dalam menghambat proliferasi sel kanker serta berapa nilai IC50 terhadap penghambatan proliferasi sel kanker.

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi dan mekanisme tanaman jeruk nipis dalam menghambat proliferasi sel kanker serta mengetahui nilai IC50 yang dapat menghambat proliferasi sel kanker.

Manfaat dari penelitian ini yaitu diharapkan dapat menambah pengetahuan terkait potensi jeruk nipis dan dapat dijadikan dasar mengapa harus dilakukan budidaya jeruk nipis serta mengapa jeruk nipis harus dikelola sebagai alternatif antikanker.

B. Metode Penelitian

Peneliti menggunakan metode Sistem Literature Review (SLR) yang merupakan suatu cara untuk mengidentifikasi, mengevaluasi dan menginterpretasi seluruh penelitian yang relevan terhadap rumusan masalah atau topik yang diteliti. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik purposive random sampling atau teknik pengambilan sampel berdasarkan tujuan penelitian dengan mempertimbangkan beberapa hal, yaitu:

Kriteria Inklusi

Artikel yang dipilih memuat materi terkait dengan aktivitas jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) yang berpotensi sebagai antikanker, mekanisme jeruk nipis dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serta nilai IC50 yang berpotensi menghambat sel kanker. Artikel yang dipilih juga memuat hasil penelitian eksperimental di laboratorium, metode pengujian yang menerapkan mekanisme secara *in vitro* dan bukan klinis, serta berupa artikel penelitian yang utuh.

Kriteria Eksklusi

Artikel yang hanya memuat review tidak dijadikan sebagai sumber data primer. Artikel yang hanya memuat abstrak, short communication dan search report juga tidak dijadikan sebagai sumber rujukan utama.

C. Hasil dan Pembahasan

Mekanisme Tanaman Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Sebagai Antikanker

Berikut adalah penelitian mengenai potensi tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai antikanker, yang diuji menggunakan teknik purposive random sampling. Hasil pengujian dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Pengaruh Tanaman Jeruk Nipis Terhadap Sitotoksitas Sel Kanker Serta Terhadap Konsentrasi Hambat 50

No	Sampel Uji	Metode Pembuatan Bahan	Sumber Perolehan Bahan	Metode Uji Antikanker	Sel Kanker Target	Hasil Uji (IC50)	Golongan Senyawa	Senyawa Kimia	Mekanisme Aksi	Pustaka
1	Ekstrak kulit jeruk nipis	Maserasi dengan etanol 96%	Bandungan, Semarang-Jawa Tengah Indonesia	Uji viabilitas MTT	Sel kanker payudara MDA-MB-231	320 µg/mL	Polisakarida	Kitosan	Konsentrasi 50 µg/mL sel kanker payudara MDA-MB-231 yang diinduksi 0,6 mg/mL nanopartikel ekstrak kulit jeruk nipis menginduksi penyusutan sel, piknosis serta fragmentasi. Kitosan mampu menginduksi apoptosis dengan mengaktifkan pembelahan caspase-3 dan caspase-9.	ND Amalia <i>et al</i> (2020); Jingxian <i>et al</i> (2022)
	Nanopartikel ekstrak kulit jeruk nipis	Gelasi ionik secara cross-linking	Bandungan, Semarang-Jawa Tengah Indonesia	Uji viabilitas MTT	Sel kanker payudara MDA-MB-231	83 µg/mL	Polisakarida	Kitosan		
2	Ekstrak kulit jeruk nipis	Hidrodistikasi dengan alat tipe Clevenger	Tartus-Safta	Uji viabilitas MTT	Sel kanker kolorektal Lim 1863	2,18 µg/mL	Monoterpen	Limonene	Ekstrak kulit jeruk nipis menurunkan kelangsungan hidup sel kanker kolorektal Lim 1863 lebih dari 80% pada 24 jam. Limonene mampu menginduksi apoptosis dengan menginduksi fase 1 dan fase 2 metabolisme enzim sitokrom p45 yang mampu mencegah interaksi karsinogen dan DNA.	Fadi <i>et al</i> (2012)
	Ekstrak kulit jeruk nipis	Hidrodistikasi dengan alat tipe Clevenger	Pertanian di Damaskus-Adawi	Uji viabilitas MTT	Sel kanker kolorektal Lim 1863	2,27 µg/mL	Monoterpen	Limonene		
	Ekstrak kulit jeruk nipis	Hidrodistikasi dengan alat tipe Clevenger	Pemukiman padat Damaskus-Tijara	Uji viabilitas MTT	Sel kanker kolorektal Lim 1863	2,44 µg/mL	Monoterpen	Limonene		
3	Ekstrak bunga jeruk nipis	Soxhlet dengan pelarut etanol, metanol dan air panas	Iran	Uji viabilitas MTT	Sel kanker payudara MDA-MB-231	49,74 µg/mL	Flavonoid		Ekstrak metanol bunga jeruk nipis dengan konsentrasi 50 µg/mL mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara MDA-MB-231 sebanyak 49,7%. Flavonoid akan menangkap garis sel kanker payudara pada fase G2.	Ehsan <i>et al</i> (2012)
4	Soxhlet dengan pelarut metanol dan aseton	Soxhlet dengan pelarut metanol dan aseton	Teconan, Colima, Mexico	Uji viabilitas MTT	Sel kanker limfoma L51718Y	8,5 µg/mL	Monoterpen	Limonene	Ekstrak metanol biji jeruk nipis dengan konsentrasi 10 g/mL menunjukkan aktivitas sitotoksik yang tinggi terhadap sel kanker limfoma L51718Y pada 24 jam. Limonene mampu meningkatkan ekspresi protein p53.	Gustavo <i>et al</i> (2015)
5	Ekstrak buah jeruk nipis	Maserasi dengan etanol 96%	Korea	Uji viabilitas MTT	Sel kanker lambung AGS	99 µg/mL	Flavonoid		Flavonoid mampu menghambat proliferasi sel kanker AGS pada 24 jam melalui penangkapan G2/M melalui modulasi protein serta memicu apoptosis melalui aktivitas pembelahan caspase-3 dari PARP.	Do Hoon Lee, (2012)
6	Ekstrak kulit jeruk nipis	Maserasi dengan etanol 95%	Pusat penelitian pertanian, Giza, Mesir	Uji viabilitas dengan teknik sulforhodamine B (SRB)	Sel kanker payudara MCF-7	5,5 µg/mL	Flavonoid	Naringin	Ekstrak etanol kulit jeruk nipis dengan konsentrasi 50 µg/mL mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara MCF-7 dan T47D. Naringin dapat menginduksi apoptosis serta mengurangi kerusakan DNA dengan mengontrol pembentukan radikal bebas.	Dina <i>et al</i> (2021); Chen <i>et al</i> (2018)
	Ekstrak kulit jeruk nipis	Maserasi dengan etanol 95%	Pusat penelitian pertanian, Giza, Mesir	Uji viabilitas dengan teknik sulforhodamine B (SRB)	Sel kanker payudara T47D	7,9 µg/mL	Flavonoid	Naringin		
7	Ekstrak kulit jeruk nipis	Maserasi dengan etanol 80%	Chiang Mai, Thailand	Uji viabilitas MTT	Sel karsinoma hepatoseluler PLC/PRF/5	165,615 µg/mL	Flavonoid	Hesperidin	Ekstrak etanol kulit jeruk nipis dengan konsentrasi 50 µg/mL mampu menghambat proliferasi sel kanker karsinoma hepatoseluler PLC/PRF/5 dalam 72 jam. Hesperidin dan limonene dapat menghambat kemampuan invasi sel PLC/PRF/5 serta menginduksi apoptosis dengan memulihkan fungsi p53 yang mengakibatkan penghambatan invasi dan metastasis sel kanker.	Pakkapong <i>et al</i> (2023); Rozenberg <i>et al</i> (2021)
	Ekstrak kulit jeruk nipis	Maserasi dengan etanol 80%	Chiang Mai, Thailand	Uji viabilitas MTT	Sel karsinoma hepatoseluler PLC/PRF/5	188,073 µg/mL	Monoterpen	Limonene		

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2023.

Dari tabel di atas, dapat diketahui bahwa senyawa aktif kitosan, limonene, naringin dan hesperidin dapat mengaktifkan mekanisme antikanker melalui induksi apoptosis. Mekanisme apoptosis oleh senyawa kitosan terjadi pada sel kanker payudara MDA-MB-231 melalui aktivasi pembelahan caspase -3 dan caspase -9. Enzim protease yang disebut caspase juga dikenal sebagai cysteine-aspartyl protease yang terlibat dalam apoptosis. Caspase -3 akan berperan dalam efektivitas apoptosis juga dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan memicu apoptosis melalui jalur intrinsik, sementara caspase -9 dapat memecah protein pro-apoptosis menjadi bentuk aktifnya dan memicu apoptosis melalui jalur ekstrinsik (Purwaningsih, 2014); (Jingxian & Yonghong, 2022).

Senyawa jeruk nipis lain, yaitu limonene mampu menginduksi apoptosis melalui induksi fase 1 dan fase 2 metabolisme enzim karsinogen (sitokrom p450) pada sel kanker kolorektal Lim 1863. Enzim ini akan memetabolisme karsinogen ke dalam bentuk yang kurang beracun serta mampu mencegah interaksi DNA dengan karsinogen, karena jika karsinogen bereaksi dengan DNA maka akan menyebabkan mutasi genetik pada sel yang menyebabkan sel-sel membelah lebih cepat dan berpotensi

menimbulkan kanker. Karsinogen sendiri merupakan suatu zat yang dapat menyebabkan kanker. Pada sel kanker limfoma L51718Y, limonene mampu meningkatkan ekspresi protein p53. Tubuh secara alami menghasilkan protein p53 yang memiliki fungsi sebagai antikanker. Dengan meningkatkan ekspresi protein p21, protein p53 akan memicu perbaikan DNA. Siklus sel akan berlanjut ke fase berikutnya jika perbaikan DNA berhasil. Jika tidak berhasil, p53 akan mengintruksikan sel untuk memulai proses apoptosis. Sedangkan pada sel kanker karsinoma hepatoseluler PLC/PRF/5, limonene dapat menghambat kemampuan invasi sel PLC/PRF/5 serta dapat menginduksi apoptosis dengan memulihkan fungsi p53 dengan cara menimbulkan interaksi antara plakoglobin dan protein p53 yang mengakibatkan penghambatan invasi dan metastasis sel kanker (Rozenberg, et al., 2021); (Sumadi & Adiputra, 2020).

Senyawa aktif lain pada ekstrak kulit jeruk nipis yang berperan dalam penghambatan proliferasi sel kanker yaitu naringin, dimana naringin sendiri dapat menginduksi apoptosis serta mengurangi kerusakan DNA dengan mengontrol pembentukan radikal bebas pada sel kanker payudara MCF-7 dan T47D. Lalu adapun hesperidin yang memiliki mekanisme yang sama dengan limonene terhadap sel kanker karsinoma hepatoseluler PLC/PRF/5, dimana dapat menginduksi apoptosis dengan memulihkan fungsi p53 dengan cara menimbulkan interaksi antara plakoglobin dan protein p53 yang mengakibatkan penghambatan invasi dan metastasis sel kanker karsinoma hepatoseluler PLC/PRF/5 (Chen, et al., 2018).

Terdapat golongan senyawa flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak bunga jeruk nipis yang akan menangkap garis sel kanker payudara MDA-MB-231 pada fase G2, dimana fase G2 ini merupakan fase persiapan pembelahan sel. Begitu juga flavonoid yang terkandung dalam ekstrak buah jeruk nipis mampu menghambat proliferasi sel kanker AGS dengan penangkapan G2/M melalui modulasi protein serta memicu apoptosis melalui aktivitas pembelahan caspase-3 dari PARP. PARP atau Poly-(ADP ribose) polymerase merupakan suatu molekul yang memiliki peranan penting dalam patofisiologi kanker payudara seperti metastasis tumor, dimana molekul ini akan berinteraksi dengan sel tumor (I Wayan, et al., 2022).

Potensi Tanaman Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Sebagai Antikanker

Potensi suatu senyawa bersifat sitotoksik bisa ditunjukkan dengan nilai IC50, sehingga memungkinkan bahwa suatu ekstrak tertentu memiliki aktivitas sebagai antikanker. Hal ini menunjukkan bahwa adanya korelasi antara aktivitas antikanker dengan nilai IC50. Nilai IC50 diperoleh dengan metode yang sama yaitu dari pengujian MTT assay dan SRB assay dimana nilai ini mewakili konsentrasi proliferasi sel terhambat 50% dan menunjukkan potensi sitotoksik terhadap sel.

Hasil dari penelitian terlihat bahwa tanaman jeruk nipis memiliki potensi dalam menghambat proliferasi sel kanker dengan rentang nilai IC50 sebesar 2,18 µg/mL – 320 µg/mL. Aktivitas sitotoksik yang sangat kuat didefinisikan sebagai nilai IC50 < 20 µg/mL, aktivitas sitotoksik moderat aktif antara 20 - 100 µg/mL, aktivitas sitotoksik rendah antara 100 - 1000 µg/mL dan inaktif jika IC50 > 1000 µg/mL (Nordin, et al., 2018).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut: Rimpang Temu *Curcuma zedoaria* dapat digunakan sebagai, anti inflamasi, anti kanker, antidiabetes, anti aterosklerosis, antipiretik, dan anti bakteri. Senyawa bioaktif yang berperan dalam anti kanker berdasarkan hasil penelusuran pustaka yaitu, Curcuzedoalide, Curcumenol, Isocurcumenol dan Curcudione dengan mekanisme menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker. Pada anti inflamasi senyawa bioaktif yang berperan yaitu Curcuzedoalide dengan menghambat senyawa pro-inflamasi. Senyawa bioaktif yang berperan sebagai anti diabetes yaitu Curcumin dengan mekanisme melindungi sel beta pankreas. Kemudian senyawa isocurcumenol dari *Curcuma zedoaria* memiliki aktivitas antioksidan dan antibakteri yang bekerja dengan merusak dinding sel bakteri dan menghambat senyawa radikal bebas, Dilihat dari banyaknya efek farmakologi rimpang *Curcuma zedoaria* yang dapat dimanfaatkan sebagai perkembangan obat baru, namun pustaka yang ditemukan baru sampai tahap uji in vitro dan in vivo. Sehingga penulis menyarankan agar studi literatur ini dapat digunakan sebagai

bahan evaluasi dan masukan untuk pihak peneliti lain dalam meningkatkan penelitian terkait rimpang *Curcuma zedoaria* ke tahap uji keamanan dan uji klinis.

Daftar Pustaka

- [1] Chen, M., Peng, W., Hu, S. & Deng, J., 2018. *Mir-126/VCAM-1 Regulation by Naringin Suppresses Cell Growth of Human Non-Small Cell Lung Cancer*. pp. 4754-4760.
- [2] Dina, M. E. K. et al., 2021. *Anti-Estrogenic and Anti-Aromatase Activities of Citrus Peels Major Compounds in Breast Cancer*. Scientific Reports.
- [3] Do Hoon, L. et al., 2012. *Flavonoids Isolated from Korea Citrus aurantium L. Induce G2/M Phase Arrest and Apoptosis in Human Gastric Cancer AGS Cells*. pp. 1-11.
- [4] Ehsan, K., Rudi, H., Armin, O. & Hawa, Z. E. J., 2012. *Phenolic Coumpounds Characterization and Biological Acitivities of Citrus aurantium Bloom*. Journal Molecules, pp. 1203-1218.
- [5] Fadi, O., Abdulkader, R., A Samir, A. & A Eyad, C., 2012. *The Cytotoxic Effect of Essential Oils Citrus Aurantium Peels on Human Colorectal Carcinoma Cell Line (LIM1863)*. Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Science, pp. 1476-1487.
- [6] Fitriatuzzakiyyah, N., Sinuraya, R. K. & Puspitasari, I. M., 2017. *Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia*. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy, Volume 6(4), pp. 311-320.
- [7] Gustavo, A. C. H. et al., 2015. *Bioactive extracts of Citrus aurantifolia swingle seeds obtained bysupercritical CO2 and organic solvents comparing its cytotoxic activityagainst L5178Y leukemia lymphoblasts*. Journal of Supercritical Fluids, pp. 81-86.
- [8] I Wayan, G. S., Andi, A. I., Prihantono & Berti, J. N., 2022. *Peran Poly-(ADP ribose) polymerase (PARP) dan Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Terhadap Terjadinya Kejadian Metastasis pada Kanker Payudara*. Jurnal Bedah Nasional, pp. 30-36.
- [9] Iskandar, J., 2007. *Kanker Pengenalan, Pencegahan dan Pengobatannya*. Jakarta: PT Bhuana Ilmu Populer.
- [10] Ivana, K. K., Maura, S. A. & Cut Intan, A. N., 2022. *Studi In Silico Senyawa Bioaktif Kuersetin Kulit Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia) Sebagai Agen Antikanker Payudara*. BIMFI Volume 9 No. 1, p. 2.
- [11] Jiang, J. et al., 2014. *Evaluation of Antioxidant Associated Efficacy of Flavonoid Extracts from a Traditional Chinese Medicine Hua Ju Hong (Peels of Citrus grandis (L.) Osbeck)*. Journal of Ethnopharmacology, p. 158:325–330.
- [12] Jingxian, D. & Yonghong, G., 2022. *Recent Advances in Chitosan and its Derivaties in Cancer Treatment*. Volume 13, pp. 1-13.
- [13] Kemenkes, R., 2019. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [14] ND Amalia, S wahyuni & Harjito, 2020. *Cytotoxic Effects of the Synthesized Citrus aurantium Peels Extract Nanoparticles Againts MDA-MB-231 Breast Cancer Cells*. Journal of Physics: Conference Series, pp. 1-6.
- [15] Nordin, M. L. et al., 2018. *In vitro investigation of cytotoxic and antioxidative activities of Ardisia crispa against breast cancer cell lines, MCF-7*. BMC Complementary and Alternative Medicine. Volume 18(87), pp. 1-10.
- [16] Pakkapong, P., Chawanphat, M. & Dunyaporn, T., 2023. *Metabolomic Analysis of Phytochemical Comounds from Ethanolic Extract of Lime (Citrus aurantifolia) Peel and Its Anti-Cancer Effect againts Human Hepatocellular Carcinoma Cells*. pp. 1-20.
- [17] Purwaningsih, E., 2014. *Pemendekan Telomer Dan Apoptosis Telomere Shorthening and Apoptosis*. Jurnal Kedokteran Yarsi, Volume 22(2), pp. 132-141.
- [18] Rozenberg, J. M. et al., 2021. *The p53 family member p73 in the Regulation of Cell Stress Response*.
- [19] Sumadi, I. W. J. & Adiputra, N., 2020. *Peranan p53 Dalam Perkembangan dan Prognosis*

Osteosarkoma: Tinjauan Pustaka. Intisari Sains Medis, Volume 11(1), p. 41.

- [20] Tati, S., 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri Uv-Vis dan Spektrofotometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik.* Bandar Lampung: CV. Anugrah Utama Raharja.