

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Menurut data GLOBOCAN (IARC) tahun 2013, kanker payudara termasuk penyakit dengan persentase 43,3%, dan persentase kematian sebesar 12,9%. Nilai tersebut merupakan angka kejadian tertinggi dibandingkan kanker yang menyerang organ lainnya.

Akhir-akhir ini banyak cara yang dapat dilakukan untuk melawan kanker seperti pembedahan, penyinaran, kemoterapi dan imunoterapi, tetapi masing-masing cara penyembuhan mempunyai kelemahan sendiri sehingga penyembuhan kanker belum memuaskan sampai saat ini. Penggunaan kemoterapi antikanker belum memberikan hasil optimal karena obat tersebut tidak bekerja secara spesifik. Masalah lain dalam kemoterapi adalah timbulnya sel kanker yang resisten sehingga antikanker yang diberikan tidak sensitif lagi (Martini, 2005). Selain itu pengobatan hormonal kanker payudara dengan *tamoxifen* yang berkepanjangan tidak menunjukkan manfaat klinis (Khambri, 2015). Disamping itu pengobatan kanker payudara dengan agen kemoterapi *doxorubicin*, dapat menimbulkan resistensi sel kanker yang mengakibatkan kegagalan terapi kanker payudara. Mekanisme yang menyebabkan resistensi *doxorubicin* adalah adanya overekspresi PgP yang menyebabkan *doxorubicin* dipompa keluar sel dan konsentrasi *doxorubicin* dalam sel turun. Perubahan biokimiawi lain pada sel yang resisten *doxorubicin* antara lain peningkatan aktivitas glutathione peroksidase,

peningkatan aktivitas maupun mutasi topoisomerase II, serta peningkatan kemampuan sel untuk memperbaiki kerusakan DNA (Bruton *et al.*, 2005).

Upaya yang dapat dikembangkan dalam pengobatan kanker antara lain adalah dengan pemanfaatan tanaman obat. Salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk pengobatan kanker adalah Sirsak (*Annona muricata* L.) (Taylor, 2002). Daun, batang, kulit kayu dan biji tanaman sirsak mengandung senyawa yang diyakini bersifat biologis aktif, yang disebut *Annonaceous acetogenin* yang terbukti memiliki aktivitas antikanker (Taylor, 2012). Beberapa *Annonaceous acetogenin* dalam tanaman sirsak meliputi: *annocatalin*, *annohexocin*, *annomonicin*, *annomontacin*, *annonacin*, *cisannonacin* (Raintree, 2004). Berdasarkan penelitian Arifianti dkk (2014) menyatakan bahwa ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dengan menggunakan metode MTT assay dengan potensi hambatan sebesar $20,36 \pm 1,58 \mu\text{g/ml}$. Sehingga ekstrak etanol biji sirsak dapat digunakan sebagai pilihan terapi antikanker.

Menurut Yuan (2003) biji buah nona (*Annona reticulata* L.) terhadap sel kanker kandung kemih T24 memperlihatkan adanya efek sitotoksik dan modulasi siklus sel dimana salah satu kandungan yaitu *annonacin* mampu mengistirahatkan siklus sel pada fase G1 dan menghambat perkembangan pada fase S, selain itu p53, p21 dan protein *checkpoint* dapat ditingkatkan oleh *annonacin*. Berdasarkan teori kekerabatan sesama tumbuhan, Venkaratama (1976) mengemukakan bahwa spesies tumbuhan yang termasuk dalam genus yang sama dari suatu family tumbuhan tertentu akan mengandung senyawa-senyawa kimia yang sama atau

senyawa kimia dengan kerangka struktur yang sama, hanya saja intensitasnya bisa berbeda tergantung dari ekosistem dan tantangan alam yang dihadapi oleh spesies tersebut. Penelitian ini menggunakan sel T47D yang mengekspresikan protein p53 (*tumor supresor genes*) yang termutasi. *Misssence mutation* terjadi pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain*, L2), sehingga p53 tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA. Hal ini mengakibatkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan p53 untuk regulasi *cell cycle* (Schafer *et al.*, 2000). Sehingga dengan adanya *Annonaceous acetogenin* p53 dapat diaktivasi serta dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah proliferasi sel berlebih (Kim, 1998). Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kemampuan ekstrak etanolik biji sirsak dalam memodulasi siklus sel kanker payudara T47D.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, dapat disampaikan rumusan masalah yaitu, apakah ekstrak etanolik biji sirsak mampu menghambat modulasi siklus sel kanker payudara T47D?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanolik biji sirsak dalam menghambat modulasi siklus sel kanker payudara T47D.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif dalam pengobatan kanker payudara melalui aplikasi kemoprevensi dengan produk bahan alam.

E. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker didefinisikan sebagai suatu kondisi sel yang telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat tidak terkendali dan berusaha menghindari kematiannya (apoptosis), sel kanker mengabaikan perintah tubuh untuk berhenti berkembangbiak, sel-sel kanker terbentuk dari sel normal dalam suatu proses rumit yang disebut transformasi. Tahapan transformasi yaitu inisiasi (terjadi mutagenesis), promosi (kerusakan gen) dan perkembangan (Diananda, 2009).

Kanker terjadi karena kerusakan struktur genetik yang menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, kerusakan gen dapat disebabkan karena radiasi, radikal bebas atau gen penekan tumor (Silalahi, 2006). Kerusakan sel bisa disebabkan oleh berbagai hal, antara lain infeksi virus, paparan senyawa karsinogenik (senyawa kimia yang dapat menimbulkan proses pembentukan sel kanker), paparan radiasi sinar radioaktif (sinar X dan ultra violet), faktor genetik dan gaya hidup (Mangan, 2003).

Kanker menunjukkan adanya perubahan ukuran sel dan merupakan hasil akhir dari proses-proses yang berpengaruh pada kehidupan sel tersebut seperti proliferasi, diferensiasi dan kematian sel. Sel kanker seringkali dikatakan sebagai sel yang berproliferasi lebih cepat dibandingkan dengan keadaan normalnya (King, 2000).

Menurut Hanahan dan Weinberg (2011), sel kanker secara genotif mempunyai ciri-ciri yang menyebabkan pertumbuhannya bersifat *malignant* dan merupakan manifestasi dari enam perubahan esensial fisiologi sel, yaitu [1] mempunyai kemampuan untuk mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri; [2] tidak sensitif terhadap sinyal antipertumbuhan; [3] mempunyai kemampuan untuk menghindari program apoptosis; [4] mempunyai kemampuan untuk mengadakan replikasi yang tidak terbatas; [5] memiliki kemampuan angiogenesis sehingga mampu bertahan hidup; [6] mampu mengadakan invasi ke jaringan sekitarnya dan membentuk metastasis.

Pengobatan kanker dilakukan dengan cara pembedahan (operasi), penyinaran (radioterapi), peningkatan daya tahan tubuh (imunoterapi) (Mangan, 2003). Operasi yaitu pengambilan daerah yang terserang kanker sedangkan radiasi yaitu penyinaran dengan sinar x berkekuatan tinggi yang dapat dilakukan secara internal maupun eksternal (Riono, 1999). Terapi hormon (dengan cara menggunakan bahan-bahan alami yang mampu merangsang sistem kekebalan tubuh agar mampu melawan sel kanker) dan pemberian obat antineoplastik atau antikanker (kemoterapi) (Kardinan, 2003). Obat antikanker seharusnya dapat membunuh sel kanker tanpa membahayakan jaringan sel normal. Penggunaan obat perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan efek terapi yang baik (Katzung, 1997).

2. Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara, merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh perubahan sifat

normal sel yaitu sel menjadi tumbuh dan membelah tanpa terkendali (IARC, 2013). Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari kelenjar payudara, termasuk saluran kelenjar air susu dan jaringan penunjangnya yang tumbuh infiltratif, destruktif, serta dapat bermetastase (Suryana, 2008). Keganasan kanker payudara berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar dan jaringan penunjang payudara, tidak termasuk kulit payudara (Elwood *et al.*, 1993).

Kanker payudara pada 90% wanita pada fase awal bersifat asimtomatik dan tidak menimbulkan nyeri. Kanker payudara biasanya didiagnosis dengan adanya benjolan kecil berukuran kurang dari 2 cm. Pada tumor ganas, benjolan ini bersifat soliter, *unilateral*, solid, keras, tidak beraturan, dan *nonmobile*. Kadang terlihat juga adanya abnormalitas pada puting dan retraksi. Pada kasus yang lebih berat terlihat tanda-tanda seperti edema kulit, kemerahan, dan rasa panas pada jaringan payudara (Dipiro *et al.*, 2005).

Hormon yang paling berperan dalam timbulnya kanker payudara adalah esterogen, terutama 17β -estradiol. Esterogen dapat memacu ekspresi protein-protein yang berperan dalam *cell cycle progression*, seperti Cyclin D1, CDK4, Cyclin E dan CDK2. Aktivasi reseptor estrogen juga berperan dalam aktivasi beberapa onkoprotein seperti Ras, Myc, dan Cyclin D1 (Foster *et al.*, 2001). Pada kanker payudara ditemukan ekspresi Bcl-2 yang berlebihan (King 2000; Davis *et al.*, 2003).

Ada beberapa Jenis kanker payudara diantaranya adalah sel T47D, sel MCF-7, sel MDA-MB-231, sel MB-MDA-468, sel BT-20, dan sel BT-549 (Xiaohe *et al.*, 2010).

3. Sel T47D

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun (Schafer *et al.*, 2000). *Continous cell line* sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penangannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan frozen stock jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003). Sel T47D mengekspresikan gen P53 yang termutasi sehingga gen P53 tidak dapat berikatan dengan DNA sekuen. Hal ini menyebabkan hilangnya kemampuan gen P53 untuk regulasi siklus sel. Mutasi gen P53 ini pun mengakibatkan tidak dapat meregulasi protein pro apoptosis yang diatur oleh P53 seperti *bax* dan *puma* (Gewirtz, 1999).

Sel kanker payudara T47D mengekspresikan protein p53 yang termutasi. *Missence mutation* terjadi pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain*, L2), sehingga p53 tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA. Hal ini mengakibatkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan p53 untuk regulasi *cell cycle*. Sel T47D merupakan sel kanker payudara ER/PR-positif (Schafer *et al.*, 2000). Induksi estrogen eksogen mengakibatkan peningkatan proliferasinya (Verma *et al.*, 1998). Berikut ini gambar 1 menunjukkan morfologi sel kanker payudara T47D.



Gambar 1. Morfologi Sel Kanker Payudara T47D

4. Tanaman Sirsak

a. Morfologi

Tanaman sirsak termasuk tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun. Di Indonesia tanaman sirsak menyebar dan tumbuh baik mulai dari daratan rendah beriklim kering sampai daerah basah dengan ketinggian 1.000 meter dari permukaan laut (Septiatin, 2009 dan Radi, 1998). Daun sirsak berwarna hijau muda sampai hijau tua memiliki panjang 6-18 cm, lebar 3-7 cm, bertekstur kasar, berbentuk bulat telur, ujungnya lancip pendek, daun bagian atas mengkilap hijau dan gundul pucat kusam di bagian bawah daun, berbentuk lateral saraf. Daun sirsak memiliki bau tajam menyengat dengan tangkai daun pendek sekitar 3-10 mm. Bunga pada tanaman sirsak berbentuk tunggal (*flos simplex*) yaitu satu bunga terdapat banyak putik sehingga dinamakan bunga berpistil majemuk. Bagian bunga tersusun secara hemicyclis, yaitu sebagian terdapat dalam lingkaran yang lain spiral atau terpenjar. Mahkota bunga berjumlah 6 sepalum yang terdiri atas 2 lingkaran, bentuknya hampir segi tiga, tebal dan kaku, berwarna kuning keputih-putihan, dan setelah tua mekar, kemudian lepas dari dasar bunganya.

Buah sirsak memiliki duri sisik halus. Apabila sudah tua daging buah berwarna putih, lembek, dan berserat dengan banyak biji berwarna coklat kehitaman. Biji buah sirsak berwarna coklat agak kehitaman dan keras, berujung tumpul, permukaan halus mengkilat dengan ukuran panjang kira-kira 16,8 mm dan lebar 9,6 mm. jumlah biji dalam satu buah bervariasi, berkisar antara 20-70 butir biji normal, sedangkan yang tidak normal berwarna putih kecoklatan dan tidak berisi. Pohon sirsak memiliki model Troll, ketinggian mencapai 8-10 meter, dan diameter batang 10-30 cm (Radi, 1998).

b. Klasifikasi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Polycarpiceae</i>
Familia	: <i>Annonaceae</i>
Genus	: <i>Annona</i>
Spesies	: <i>Annona muricata</i> L. (Sunarjono, 2005).

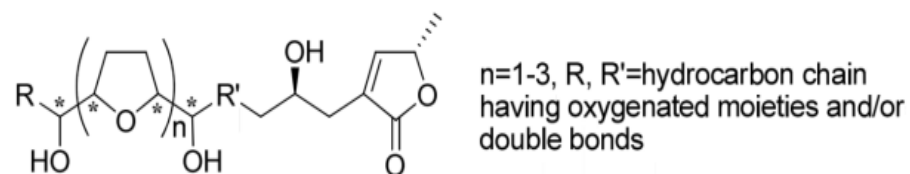
Biji dan Buah Sirsak dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Biji dan Buah Sirsak

c. Kandungan Kimia

Menurut Lim (2012) Kandungan fitokimia tanaman sirsak yaitu asetogenin, alkaloid, kuinolina, isokuinolina, tanin, kumarin, prosianidin, flavonoid, amil kaproat. Senyawa yang spesifik sebagai antikanker dari familia Annonaceae yaitu *Annonaceous acetogenin* yang bekerja menghambat dan membunuh sel kanker secara selektif, karena mampu mendeteksi dan membedakan sel normal dan sel kanker (Alali *et al.*, 1999). Struktur *Annonaceous acetogenin* dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur *Annonaceous acetogenin*

Menurut Robinson (1995) Kandungan senyawa dalam daun sirsak antara lain steroid/terpenoid, flavonoid, kumarin, alkaloid, dan tannin. Santi (2011) melakukan uji fitokimia terhadap biji sirsak menunjukkan bahwa pada biji sirsak terdapat senyawa golongan triterpenoid aldehyd. Senyawa golongan triterpenoid menunjukkan aktivitas farmakologi yang signifikan, seperti antiviral, antibakteri, antiinflamasi, sebagai inhibisi terhadap sintesis kolesterol dan sebagai antikanker (Nassar *et al.*, 2010)

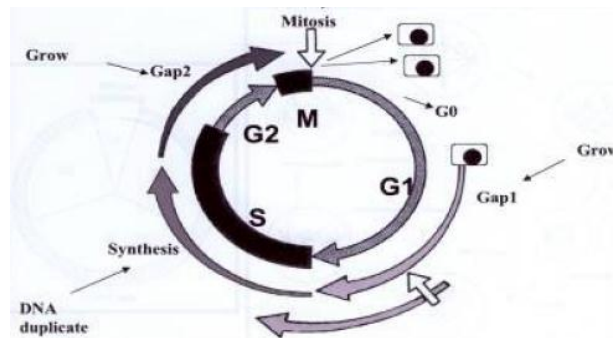
d. Khasiat

Menurut Arifianti dkk (2014) Ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menghambat pertumbuhan sel kanker mamalia T47D dengan potensi hambatan $20,36 \pm 1,58 \mu\text{g/ml}$. Ekstrak etanol kulit batang sirsak dapat menghambat sel kanker payudara T47D dengan nilai IC_{50} sebesar $221,81 \mu\text{g/ml}$ (Rachma, 2012). Ekstrak etanol daun sirsak dapat menghambat sel kanker payudara T47D dengan nilai IC_{50} sebesar $8,806 \pm 0,618 \text{ ppm}$ (Fitri, 2014).

5. Siklus Sel

Siklus sel secara normal terbagi dalam empat fase, yaitu: G1, S, G2, M dan diselingi dengan fase istirahat yaitu Go (David *et.al.*, 2001). Fase awal dimulai dengan G1, pada fase ini sel mulai mempersiapkan untuk melakukan sintesa DNA dan juga melakukan biosintesa RNA dan protein (King, 2004). Kemudian dilanjutkan dengan fase S, dimana pada fase ini terjadi replikasi DNA. Pada akhir fase ini sel telah berisi DNA ganda dan kromosom telah mengalami replikasi. Setelah fase S berakhir sel masuk dalam fase pra mitosis (G2) dengan ciri: sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak dari pada sel fase lain dan masih berlangsungnya sintesis RNA dan protein. Sewaktu mitosis berlangsung (fase M) sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba-tiba, dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel. Setelah itu sel memasuki fase istirahat (Go). Sel dalam fase Go yang masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klonogenik atau sel induk (*stem cell*). Jadi yang menambah jumlah sel kanker ialah sel yang dalam siklus proliferasi dan

dalam fase Go (Rickwood *et. al.*, 1996). Mekanisme siklus sel dapat dilihat pada gambar 4



Gambar 4. Mekanisme Siklus Sel

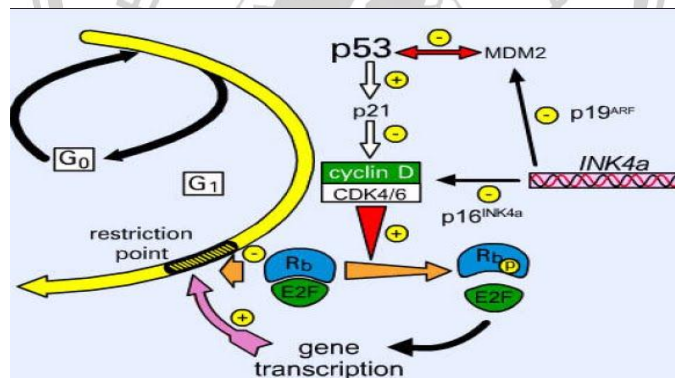
Perubahan dari satu fase ke fase berikutnya pada siklus sel diatur oleh beberapa *checkpoint*. Kontrol *checkpoint* berfungsi untuk memastikan bahwa kromosom utuh dan tahap-tahap kritis siklus sel telah sempurna sebelum memasuki tahap selanjutnya (Harjolukito, 2004). Pengaturan *checkpoint* tersebut melibatkan aktivasi dan degradasi *cyclin*, aktivasi *cyclin dependent kinases* (CDKs), *cyclin-dependent kinase inhibitor* (CDKIs). Interaksi diantara ketiga kelas protein tersebut berperan mengontrol berbagai tahap siklus sel, mencegah sel ke tahap selanjutnya jika terjadi kerusakan DNA melalui mekanisme *checkpoint* dan deregulasi proses ini berperan dalam kejadian kanker (Dyson, 1998).

Pada kanker terjadi perubahan pada pengaturan siklus sel. Selama perkembangan sel kanker, baik secara genetik maupun epigenetik, biasanya mempengaruhi ekspresi protein-protein pengatur siklus sel. Hal ini dapat menyebabkan *overekspresi cyclin* dan kehilangan ekspresi *CDK inhibitor* dan mengakibatkan deregulasi aktivitas CDK. Pada sel kanker juga terjadi ketidakmampuan kontrol *checkpoint*, mengakibatkan respon yang

menyimpang terhadap adanya kerusakan seluler. Contohnya, kerusakan DNA pada fase G1 normalnya menyebabkan berhentinya siklus sel atau terjadi apoptosis tergantung pada tingkat kerusakannya, sehingga sel tidak bisa memasuki fase S karena dihentikan pada G1. Ketidakmampuan kontrol *checkpoint* menyebabkan inisiasi fase S atau mitosis tetap berlangsung meskipun ada kerusakan seluler dan ketidakstabilan genetik yang selanjutnya menimbulkan *clone maligna* (Rickwood, *et. al.*, 1996).

Aktivitas dari kompleks cyclin-CDK yang mengontrol *checkpoint* tersebut diatur dengan cara fosforilasi dan defosforilasi. Satu substrat protein utama dari CDK adalah Rb. Rb saat kondisi hipofosforilasi berikatan dan menginaktifkan faktor transkripsi E2F. Fosforilasi melepaskan E2F dari kompleks Rb dan E2F. E2F merupakan faktor transkripsi cyclin E, cyclin A dan protein-protein lain yang terlibat dalam siklus sel. Cyclin E membentuk kompleks dengan CDK2 dan meningkatkan fosforilasi Rb. E2F yang dihasilkan akan menginduksi transkripsi gen seperti *DNA polymerase* dan *thymidin kinase* (Cordon, 2006). Protein lain yang berperan dalam kontrol *checkpoint* ini antara lain p53, CDKI p21. Pada sel yang normal, ekspresi p53 rendah. Ketika terjadi kerusakan DNA maka p53 akan teraktivasi dan mengaktifkan p21 yaitu suatu *Cdk Inhibitor* (Rickwood, *et. al.*, 1996). P21 ini akan mengikat dan menginaktifkan kompleks CDK4 yang akan menyebabkan fosforilasi Rb terhambat dan pelepasan faktor transkripsi E2F terhenti sehingga siklus sel terhenti pada tahap G1-S. Saat siklus sel terhenti, DNA mempunyai kesempatan untuk memperbaiki diri sebelum memasuki tahap

pembelahan selanjutnya (Dyson, 1998). Jika kerusakan DNA berat dan tidak bisa direparasi maka sel akan memasuki jalur apoptosis. Tidak berfungsinya kontrol *checkpoint* yang mengakibatkan gagalnya respon penghentian siklus sel pada sel kanker dapat menjadi target potensial terapi antikanker. Sel dengan kontrol *checkpoint* yang rusak lebih sensitif terhadap perubahan *genotoksik* atau kerusakan mikrotubular. Pengembangan obat antikanker yang didasarkan pada regulasi siklus sel selanjutnya diarahkan pada penghambatan terjadinya proses pembelahan sel, sehingga senyawa atau protein yang diberikan pada penderita dapat mencegah sintesis DNA dan mitosis sehingga menghentikan proliferasi sel kanker (Rickwood, *et. al.*, 1996). Peran p53 dalam siklus sel dapat dilihat pada gambar 5



Gambar 5. Peran p53 dalam siklus sel

6. Flowcytometry

Flowcytometry merupakan suatu teknik yang digunakan untuk menganalisis jenis-jenis sel yang terdapat pada suatu populasi sel. Sel dilabel fluoresen, dilewatkan celah sempit, dan ditembak sinar. Pada suatu populasi sel yang sejenis, misal pada sel kanker yang diberi perlakuan suatu senyawa sitotoksik, dapat dilakukan analisis terhadap fase-fase daur sel. Masing-

masing jenis sel tersebut memiliki perbedaan pada jumlah set kromosom di mana pada fase G0/G1, fase S, fase G2/M berturut-turut memiliki 2, 3, dan 4 set kromosom. Semakin banyak jumlah set kromosom, maka intensitas sinyal optik yang diberikan semakin kuat karena kemampuan fluoresen untuk berinterkalasi pada DNA semakin besar (CCRC, 2014).

F. LANDASAN TEORI

Berdasarkan penelitian Arifianti dkk (2014), ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menghambat pertumbuhan sel kanker T47D dengan potensi hambatan sebesar $20,36 \pm 1,58 \mu\text{g/ml}$. Sehingga ekstrak etanol biji sirsak dapat digunakan sebagai pilihan terapi antikanker.

Menurut Yuan (2003) biji buah nona (*Annona reticulata* L.) terhadap sel kanker kandung kemih T24 memperlihatkan adanya efek sitotoksik dan modulasi siklus sel dimana salah satu kandungan utama yaitu *annonacin* mampu mengistirahatkan siklus sel pada fase G1 dan menghambat perkembangan pada fase S, selain itu p53, p21 dan protein *checkpoint* dapat ditingkatkan oleh *annonacin*. Penelitian ini menggunakan sel T47D yang mengekspresikan protein p53 (*tumor supresor genes*) yang termutasi. *Missence mutation* terjadi pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain*, L2), sehingga p53 tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA. Hal ini mengakibatkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan p53 untuk regulasi *cell cycle* (Schafer *et al.*, 2000). Sehingga dengan adanya *Annonaceous acetogenin* p53 dapat diaktivasi serta dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah proliferasi sel berlebih (Kim, 1998).

G. HIPOTESIS

Ekstrak etanolik biji sirsak mampu menghambat modulasi siklus sel kanker payudara T47D.

