

PENGARUH EKSTRAK *GYNURA DIVARICATA* TERHADAP KADAR MDA DARAH TIKUS TERINDUKSI KANKER PAYUDARA

Andreas Tigor Partomuan¹, Innawati Jusup²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Sudarto SH., Tembalang Semarang 50275 Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Kanker payudara merupakan penyakit keganasan dengan angka kasus sebesar 43,2% dan angka kematian 12,9% diantara penyakit keganasan lainnya pada tahun 2012. MDA merupakan salah satu marker biokimia yang dapat digunakan untuk penilaian profil kanker. Beberapa tahun terakhir terapi herbal bagi penyakit kanker banyak diteliti, salah satunya *Gynura divaricata*.

Tujuan : Mengetahui pengaruh ekstrak daun *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara.

Metode : Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post-test only control group design*. 15 ekor tikus betina Sprague Dawley® dibagi 3 kelompok secara acak, yaitu selama 3 bulan, masing-masing kelompok kontrol negatif (K1) diberi diet standar, kelompok kontrol positif (K2) diberi pakan standar dan diinduksi kanker payudara, serta kelompok perlakuan (P) yang diberi pakan standar, kemudian diinduksi kanker payudara, lalu diberikan ekstrak *Gynura divaricata* dengan dosis 750 mg/kgBB setiap hari. Pada hari ke-15, darah dari masing-masing kelompok diambil untuk diteliti kadar MDA di dalamnya. Setelah itu, hasil penelitian diuji hubungannya secara statistik menggunakan metode *one way ANOVA*

Hasil : Rerata kadar MDA darah yang didapatkan adalah 2,671(K1), 4,088(K2), dan 3,233(P). Kadar MDA darah pada ketiga kelompok dianalisis menggunakan uji *one way ANOVA* dan mendapatkan hasil $p=0,330$.

Kesimpulan : Terdapat pengaruh yang dari ekstrak *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara. Namun, perbedaan yang didapatkan tidak signifikan.

Kata kunci : *Gynura divaricata*, MDA, kanker payudara

ABSTRACT

THE EFFECT OF *GYNURA DIVARICATA* EXTRACT ON MDA BLOOD LEVEL OF BREAST CANCER-INDUCED RATS

Background: Breast cancer is malignant disease (malignancy) which had cases at 43,2% and death percentage at 12,9% among other malignant diseases in 2012 MDA is a biochemical marker which is useful to asses the cancer progression. In the last few year, the research was going on herbal medicines for cancer therapy, one of them was *Gynura divaricata*.

Aim: Finding out *gynura divaricata* leaf extract's effect on the MDA level in rat's blood by which breast cancer induces.

Methodology: This experiment-based research utilized 'post-test only control group' design. 15 Sprague Dawley® rats of female sex were divided into 3 groups randomly within a designated term of 3 months, each of the negative control group (K1) was then supplied with standard diet; meanwhile, the positive control group (K2) was likewise fed standard diet except that it (the diet) was induced by breast cancer, and lastly the treatment group (P)

receiving an intake of standard diet was induced by breast cancer and was treated with gynura divaricata extract with dose 750 mg/kg of body mass index per day. On day 15, each group's blood was tested for MDA level examination. Shortly afterwards, the author established a connection between the data collected statistically using one-way ANOVA method.

Results: The research shows the means of MDA blood level are 2,671(K1), 4,088(K2), and 3,233(P). Statistical analysis of MDA blood level with one way ANOVA shows the result $p=0,330$.

Conclusions: The findings prove to have signified gynura divaricata extract's effect on MDA blood level of breast cancer-induced rats, albeit with less-significant differences as per statistical measure.

Keywords: Gynura divaricata, MDA, breast cancer

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang berasal dari pembelahan sel epitel dan *ductus* ataupun *lobulus* pada payudara yang terjadi secara berlebihan. Penyakit ini memiliki beberapa faktor predisposisi, yaitu gangguan fungsi hormonal, genetik, usia menarche, usia menopause, dan riwayat pemberian terapi hormonal.¹ Radikal bebas memiliki andil di dalam patogenesis kanker payudara baik sebagai inisiator kerusakan DNA dan dipercaya lewat jalur lain yang masih dalam penelitian.²

Persentase kasus kanker payudara pada tahun 2012 menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) merupakan yang paling tinggi terhadap semua kasus kanker penduduk perempuan di dunia, yaitu sebesar 43,2% dari semua kasus kanker penduduk perempuan di dunia. Prevalensi penderita kanker payudara terhadap seluruh penyakit di Indonesia berdasarkan populasi laki-laki dan perempuan berada pada angka 0,5% pada tahun 2013.³

Pengobatan dilakukan dengan kombinasi antara pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi⁴. Namun, pengobatan kanker payudara memiliki banyak efek samping yang kurang menguntungkan. Beberapa efek samping tersebut adalah mual dan muntah, kerontokan rambut, kerusakan kulit, malaise, dan kerentanan terhadap infeksi.⁵

Oleh karena banyaknya efek samping dan belum adanya terapi yang efektif terhadap kanker payudara, peneliti mencari terapi alternatif untuk kanker payudara. Salah satu terapi alternatif yang berpotensi adalah terapi herbal. Beberapa tanaman dari Genus Gynura memiliki potensi sebagai terapi kanker payudara adalah *Gynura procumbens* dan *Gynura*

bicolor. Salah satu tanaman dari Genus *Gynura*, yaitu *Gynura divaricata* diteliti memiliki kandungan total flavonoid yang lebih tinggi dibanding *Gynura procumbens* dan kandungan total fenolik lebih tinggi dibanding *Gynura bicolor*.^{6,7} Tumbuhan *Gynura divaricata* banyak ditemui di daerah tropis Asia. *Gynura divaricata* banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di Cina dan mulai banyak digunakan sebagai bahan pangan dan pengobatan alternatif di Thailand karena daunnya dipercaya memiliki banyak zat aktif yang berperan untuk penyembuhan penyakit.^{8,9}

Keberhasilan terapi kanker memerlukan evaluasi melalui berbagai cara. Salah satu cara untuk mengevaluasi terapi adalah menggunakan marker biokimia. Malondialdehida atau lebih sering disebut sebagai MDA dianggap dapat menjadi faktor yang dapat diperhitungkan untuk prognosis penyakit kanker payudara, khususnya stadium awal dan penentu dalam evaluasi terapi.¹⁰

Melihat potensi *Gynura divaricata* sebagai antioksidan, maka peneliti akan menilai pengaruh ekstrak daun *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah tikus yang terinduksi kanker payudara.

METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design* dilakukan pada tikus Sprague Dawley® berusia 13-18 minggu dengan berat badan 150-230 gram. Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus Sprague Dawley® betina, tanpa kelainan anatomis, usia 13-18 minggu, berat badan 150-230 gram. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah tikus Sprague Dawley® tanpa adanya benjolan setelah induksi kanker.

Sebanyak 15 ekor tikus menjadi subjek penelitian melalui metode *random allocation sampling*. Kelompok kontrol negatif (K1) tidak diinduksi induksi kanker payudara. Kelompok kontrol positif (K2) diinduksi kanker payudara dan diberikan pakan standar setiap hari selama 2 minggu. Kelompok perlakuan (P) diinduksi kanker payudara serta diberikan pakan standar dan ekstrak *Gynura divaricata* sebanyak 750 mg/kgBB setiap hari selama 2 minggu.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian ekstrak *Gynura divaricata* sebanyak 750 mg/kgBB. Sedangkan variabel terikatnya adalah kadar MDA darah. Setelah 2 minggu pemberian perlakuan, dilakukan pemeriksaan kadar MDA darah menggunakan metode *Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)*.

HASIL

Penelitian menggunakan sampel tikus Sprague Dawley® dengan usia 13-17 minggu dan dengan berat badan 180-230 gram sejumlah 15 ekor. 5 ekor pertama masuk ke dalam kelompok K1 (tanpa induksi kanker payudara), 5 ekor kedua masuk ke dalam kelompok K2 (dengan induksi kanker payudara), dan 5 ekor ketiga ada pada kelompok P (dengan induksi kanker payudara dan pemberian ekstra *Gynura divaricata*). Kemudian, pada kelompok K2 dan P diberikan induksi kanker payudara menggunakan DMBA dan estrogen selama 3 bulan. Setelah tumbuh kanker, pada kelompok K2 hanya diberikan pakan minum ad libitum selama 2 minggu, sedangkan pada kelompok P diberikan pakan minum ad libitum serta ekstrak daun *Gynura divaricata* dengan dosis 750 mg/kgBB. Kemudian, kadar MDA darah dari kelompok K1, K2, dan P diperiksa menggunakan metode TBARS.

Rerata kadar MDA darah

Hasil penilaian kadar MDA darah tikus Sprague Dawley® betina adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Kadar MDA darah pada semua kelompok

Kelompok Perlakuan	N	Mean	Median	Minimum	Maksimum
K1	5	2,671	2,795	2,002	3,086
K2	5	4,088	3,440	2,196	6,047
P	5	3,233	3,310	1,735	4,417

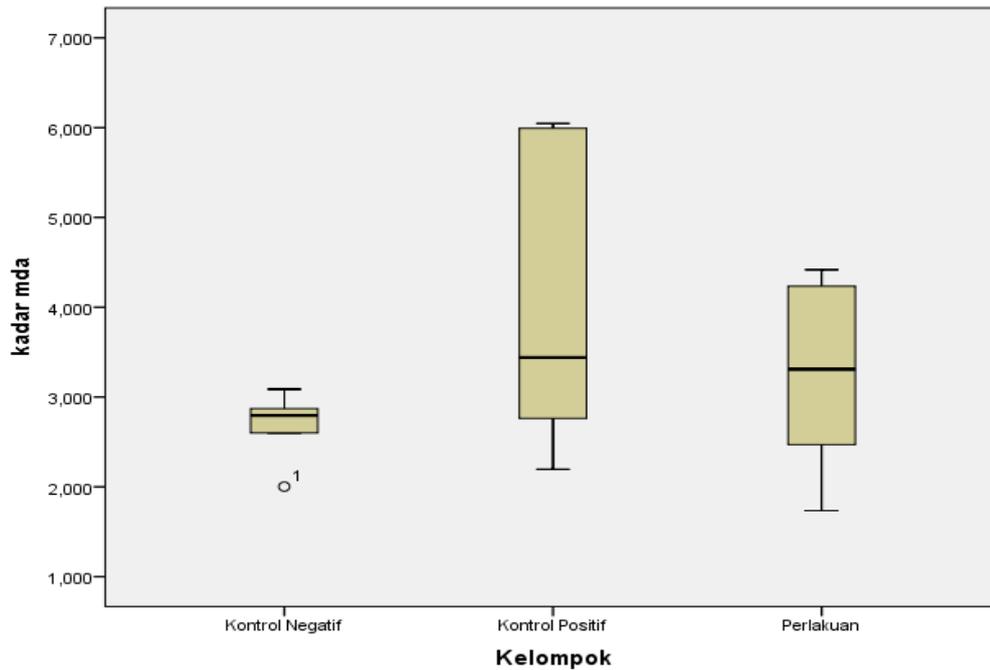
Rerata kadar MDA tertinggi terdapat pada K2 (kelompok tikus dengan induksi kanker payudara), kemudian diikuti oleh P (kelompok tikus dengan induksi kanker payudara dan pemberian ekstrak daun *Gynura divaricata*), dan pada urutan terakhir terdapat pada K1 (kelompok tikus tanpa induksi kanker payudara).

Ekstrak *Gynura divaricata* dan kadar MDA darah

Uji Saphiro-Wilk dilakukan untuk menguji distribusi data sampel. Hasil dari uji ini menyatakan bahwa distribusi data normal ($p > 0,05$).

Tabel 2. Hasil uji Saphiro Wilk

Kelompok Perlakuan	Signifikansi Uji Saphiro Wilk
Kelompok K1	0,456
Kelompok K2	0,174
Kelompok P	0,606

Boxplot distribusi data kadar MDA darah ketiga kelompok

Selanjutnya dilakukan uji homogenitas varians menggunakan uji Levene dan dihasilkan $p=0,04$ (variens data berbeda). Oleh karena syarat uji parametrik tidak terpenuhi, dilakukan transformasi data. Setelah dilakukan transformasi data, didapatkan uji Levene $p>0,05$ (variens data sama). Syarat uji parametrik terpenuhi, sehingga dilakukan uji *one way ANOVA*. Hasil yang didapatkan dari uji ini adalah $p=0,330$. Oleh karena uji ini sudah menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan, maka uji lanjutan tidak dilakukan.

Tabel 3. Uji Levene dan Uji *one way ANOVA* setelah transformasi data

Nama variable	Uji Levene	Uji ANOVA
Log MDA	0,061	0,330

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus Sprague Dawley® betina dengan usia 13-17 bulan dengan berat badan berkisar 180-230 gram sebagai sampel. Tikus yang digunakan berjumlah 15 ekor kemudian dikelompokkan menjadi 3 kelompok dengan masing-masing kelompok berisi 5 ekor. Setelah diberikan perlakuan yang berbeda pada masing-masing kelompok sampel selama 14 hari tidak didapatkan sampel yang mengalami *drop out*, sehingga terdapat 15 sampel yang diperiksa kadar MDA-nya.

Uji statistik telah dilakukan untuk melihat pengaruh ekstrak *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara. Hasil dari uji statistik ini menunjukkan bahwa $p=0,330$. Hal ini menandakan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok K1, K2 dan P. Beberapa kemungkinan yang dapat terjadi yaitu, tingginya kadar enzim antioksidan dalam darah subjek penelitian dan waktu melakukan sampling darah.

MDA merupakan senyawa hasil peroksidasi lipid yang disebabkan oleh ketidakseimbangan senyawa oksidatif terhadap antioksidan. Setiap makhluk hidup memiliki kadar enzim antioksidan yang berbeda. Pada beberapa mamalia, termasuk tikus, terdapat beberapa enzim dan jalur mekanisme khusus yang berperan dalam mencegah aktivitas senyawa oksidatif. Enzim antioksidan yang diteliti terdapat pada tikus dalam kadar yang tinggi adalah GPx4. GPx4 memiliki aktivitas yang tinggi untuk menetralkan hidroksiperoksida hasil oksidasi dari kolesterol, fosfolipid, dan lipoprotein¹¹. Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Scimeca (2005), keadaan defisiensi selenium (berperan untuk aktivitas enzim GPx4) dan haploid terhadap gen pentranskripsi GPx4 tidak mempengaruhi rendahnya kejadian peroksidasi lipid yang terdapat pada tikus¹². Hal ini didukung oleh tingginya kadar enzim yang bersifat sebagai antioksidan lainnya, yaitu GPx3 dan GPx1¹³.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Akbulut (2003) terhadap kelompok pasien kanker payudara dan kelompok kontrol. Pada penelitian sebelumnya, Kadar MDA plasma kelompok kontrol mengalami peningkatan yang signifikan pada jam 12.00 hingga 16.00. Sedangkan kadar MDA plasma kelompok pasien kanker payudara baru tampak meningkat pada pukul 20.00¹⁴. Pengambilan sampel dilakukan pada pukul 13.00.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar MDA darah pada tikus terinduksi kanker payudara lebih tinggi dibandingkan rerata kadar MDA darah pada tikus normal meskipun berdasarkan uji statistik, perbedaan yang didapatkan belum signifikan.

Penelitian yang dilakukan oleh Gonenc dkk (2006) menemukan bahwa pada pasien dengan kanker payudara terdapat kadar MDA darah yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan tumor jinak payudara. Hal ini disebabkan oleh karena rendahnya aktivitas peroksidasi lipid yang terproduksi untuk memicu apoptosis sel-sel kanker payudara¹⁵. Peroksidasi lipid dalam tingkat yang rendah hingga menengah merupakan dampak dari radikal bebas yang diteliti justru berperan dalam kaskade apoptosis sel-sel ganas. Sel-sel

kanker yang tidak sensitif terhadap sinyal apoptosis diyakini memiliki hubungan dengan tingkat peroksidasi lipid yang lebih rendah¹⁶.

Penelitian ini mendapatkan bahwa rerata kadar MDA darah pada tikus normal lebih rendah dibandingkan kadar MDA darah pada tikus yang terinduksi kanker payudara disertai ekstrak *Gynura divaricata*. Tetapi, perbedaan dianalisis melalui uji statistik dan hasil yang didapatkan tidak signifikan.

Xu dkk (2015) meneliti pengaruh ekstrak *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah. Hasil yang didapatkan adalah penurunan kadar MDA darah. Luaran dari penelitian yang dilakukan oleh Xu dkk mendukung penelitian ini bahwa ekstrak *Gynura divaricata* dapat mengembalikan profil keseimbangan radikal bebas dan antioksidan mendekati keadaan normal¹⁷.

Penelitian yang dilakukan juga didukung oleh penelitian Seow (2014) yang berkesimpulan bahwa ekstrak daun *Gynura divaricata* memiliki peran sebagai antioksidan oleh karena ditemukannya senyawa flavonoid dan senyawa fenolik pada ekstrak¹⁸.

Rerata kadar MDA darah pada tikus terinduksi kanker payudara yang disertai pemberian ekstrak *Gynura divaricata* lebih rendah dibandingkan dengan rerata kadar MDA darah pada tikus terinduksi kanker payudara. Namun, uji statistik belum mampu menunjukkan perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok.

Chunpeng dkk (2011) menemukan bahwa tanaman *Gynura divaricata* diyakini memiliki potensi sebagai obat antikanker. Terdapat beberapa profil yang diduga dimiliki oleh *Gynura divaricata* sebagai antikanker, yaitu antioksidan, sitotoksik, antiangiogenesis, antiproliferatif serta antiapoptosis. Terdapat beberapa senyawa yang diteliti memiliki efek sebagai antikanker. Senyawa tersebut adalah quercetin, isoquercetin, rutin, dan kaempferol-3-O-rutinosida¹⁹. Semua senyawa ini telah dianalisis memiliki efek sebagai antikanker melalui mekanisme induksi apoptosis sel-sel ganas^{20,21}. Mekanisme apoptosis memerlukan sejumlah stres oksidatif sebagai aktivatornya. Ekstrak *Gynura divaricata* diduga memicu terbentuknya stres oksidatif dalam tingkat yang rendah untuk mengaktifkan jalur apoptosis. Stres oksidatif ini dapat berujung pada peroksidasi lipid, dimana MDA akan terproduksi¹⁵. Hal ini yang mungkin menjadi penyebab penurunan kadar MDA darah pada tikus terinduksi kanker payudara yang diberikan ekstrak *Gynura divaricata* menjadi tidak signifikan.

Penelitian Seow dkk (2011) juga menemukan bahwa ekstrak daun *Gynura divaricata* dapat menghambat angiogenesis pada membran khorioalantois²². Aktivitas antiangiogenesis yang dimiliki oleh *Gynura divaricata* menyebabkan pasokan aliran darah ke sel-sel tumor berkurang. Berkurangnya pasokan aliran darah ini diikuti dengan berkurangnya pasokan oksigen yang berujung pada hipoksia sel-sel tumor²³. Hipoksia yang dihasilkan akan memicu stres oksidatif melalui berbagai mekanisme. Mekanisme yang pertama adalah melalui jalur nekrosis. Hipoksia akan memicu terjadinya nekrosis dan degradasi DNA. Kedua hal ini akan meningkatkan aktivitas timidin fosforilase. Timidin fosforilase akan meningkatkan produksi stres oksidatif. Selain itu, pada keadaan hipoksia, HIF-1 akan meningkat dan memicu pembentukan stres oksidatif. Selain itu, HIF-1 akan meningkatkan jumlah VEGF dan IL-8 yang dapat meningkatkan kemungkinan angiogenesis. Diduga pengaruh obat-obat yang menghambat angiogenesis berperan pada penghambatan aktivitas HIF-1, VEGF, dan IL-8. Stres oksidatif yang nantinya terbentuk memiliki kaitan yang erat dengan peroksidasi lipid dan dapat berujung pada produksi MDA²⁴.

Pengetahuan mengenai dosis optimal ekstrak daun *Gynura divaricata* sebagai antikanker belum diketahui sepenuhnya. Sejauh ini penelitian baru menemukan dosis toksik secara hematologis, yaitu sebesar 1000 mg/kgBB dan dosis yang bermanfaat untuk memperkecil massa granuloma adalah sebesar 500 mg/kgBB. Hal ini berpengaruh terhadap efektivitas ekstrak daun *Gynura divaricata* sebagai terapi kanker payudara.

Hal lain yang diduga menyebabkan perbedaan kadar MDA darah pada kelompok P kurang signifikan adalah kurang lamanya pemberian ekstrak *Gynura divaricata* kepada kelompok P. Pemilihan waktu selama 14 hari perlakuan menyesuaikan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Meiyanto (2007). Namun, penelitian sebelumnya menggunakan ekstrak dari tanaman *Gynura procumbens* sebagai kemopreventif terhadap induksi kanker payudara, meskipun diduga kandungan flavonoid dan asam fenolik yang dimiliki oleh *Gynura procumbens* dan *Gynura divaricata* sama⁶.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian, induksi kanker payudara dan pemberian ekstrak daun *Gynura divaricata* selama 2 minggu pada tikus Sprague Dawley® dengan berat badan 180-230 gram

memberikan hasil: Ada pengaruh induksi kanker payudara dan pemberian ekstrak *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah antara kelompok K1, K2, dan P. Namun, pengaruh tersebut tidak signifikan.

Saran

Perlunya dilakukan penelitian yang bersifat *pre and post test*. Juga perlunya dilakukan penelitian menggunakan dosis bertingkat. Diperlukan penelitian yang menggunakan ekstrak *Gynura divaricata* sebagai terapi kombinasi dan kemopreventif. Stadium penyakit kanker juga perlu disamakan pada saat penelitian. Selain itu, perlu penelitian fitofarmaka *Gynura divaricata*. Terakhir, perlu penelitian yang lebih lama untuk melihat *Gynura divaricata* sebagai antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lippman ME. Breast Cancer. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci A, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015:523-532.
2. Miller, K. Estrogen and DNA Damage: The Silent Source of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):100-102. doi:10.1093/jnci/95.2.100.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. *Stop Kanker*. Jakarta; 2015.
4. Al-Amri AM. Prevention of Breast Cancer. *J Family Community Med*. 2005;12(2):71-74
5. Beenken SW, Bland KI, Copeland EM. The Breast. in: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. McGraw-Hill's Access Medicine; 2007.
6. Meiyanto E, Susilowati S, Tasminatun S, Murwanti R, Sugiyanto. Efek kemopreventif ekstrak etanolik *Gynura procumbens* (Lour), Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus. *Maj Farm Indones*. 2007;18(3):154-161.
7. Teoh WY, Sim KS, Moses Richardson JS, Abdul Wahab N, Hoe SZ. Antioxidant Capacity, Cytotoxicity, and Acute Oral Toxicity of *Gynura bicolor*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1-10.
8. Poeaim S, Vanijajiva O. Morphological Identification and In Vitro Cytotoxic Evaluation of Crude Extracts from Jak-Na-Rai(*Gynura divaricata* (L.) DC.). *16th Asian Agricultural Conference*; 2010 Aug 25-27; Bangkok.
9. Chunpeng W, Yanying Y, Shouran Z, Wei L, Shuge T, Shuwen C. Antioxidant activity and free radical-scavenging capacity of *Gynura divaricata* leaf extracts at different temperatures. *Pharmacogn Mag*. 2011;7(25):40-45. doi:10.4103/0973-1296.75900.
10. Abdel-Salam OM, Youness ER, Hafez HF. The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open J Mol Integr Physiol*. 2011;1:29-35. doi:10.4236/ojmip.2011.13005.

11. Ran Q, Liang H, Gu M, Qi W, Walter CA, Roberts LJ et al. Transgenic Mice Overexpressing Glutathione Peroxidase 4 Are Protected against Oxidative-Stress Induced Apoptosis. *J Biol Chem*. 2004;279(53):55137-55146.
12. Scimeca MS, Lisk DJ, Prolla T, Lei XG. Effects of gpx4 haploid insufficiency on GPx4 activity, selenium concentration, and paraquat-induced protein oxidation in murine tissues. *Exp Biol Med*. 2005; 230(10):709-714.
13. Yan LJ, Ran Q, Rao L, Van Remmen H, Shibatani L, Belter JG et al. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(4):496-502.
14. Akbulut H, Akbulut KG, Icli F, Buyukcelik A. Daily variations of plasma malondialdehyde levels in patients with early breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(2):122-126.
15. Gonenc AM, Erten D, Aslan S, Akinci M, Simsek B, Torun M. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biol Int*. 2006;30(4):376-380.
16. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol*. 2012;137289.
17. Xu BQ, Yang P, Zhang QY. Hypoglycemic activities of lyophilized powder of *Gynura divaricata* by improving antioxidant potential and insulin signaling in type 2 diabetic mice. *Food Nutr Res*. 2015;59:29652.
18. Seow LJ, Beh HK, Umar MI, Sadikun A, Asmawi MZ. Anti-inflammatory and antioxidant activities of methanol extract of *Gynura segetum* leaf. *Int immunopharmacol*. 2014;23(1):186-191. doi: 10.1016/j.intimp.2014.08.020.
19. Chungpeng W, Yanying Y, Shouran Z, Shuge T, Shuwen C. Isolation and identification of phenolic compounds from *Gynura divaricata* leaves. *Pharmacogn Mag*. 2011;7(26):101-108. doi: [10.4103/0973-1296.80666](https://doi.org/10.4103/0973-1296.80666).
20. Deng XH, Song HY, Zhou YF, Yuan GY, Zheng FJ. Effects of quercetin on the proliferation of breast cancer cells and expression of survivin in vitro. *Exp Ther Med*. 2013;6(5):1155-1158.
21. Kim SH, Choi KC. Anti-cancer effect and underlying mechanism(s) of kaempferol, an phytoestrogen, on the regulation of apoptosis in diverse cancer cell models. *Toxicol Res*. 2013;29(4):229-234.
22. Seow LJ, Beh HK, Majid AMSA, Murugaiyah V, Ismail N, Asmawi MZ. Anti-angiogenic activity of *Gynura segetum* leaf extracts and its fractions. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;134(2011):221-227.
23. Rice C, Huang LE. From antiangiogenesis to hypoxia: current research and future directions. *Cancer Manag Res*. 2011;3:916.
24. Brown Ns, Bicknell R. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer: Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2001;3(5):323-327.