

**KANDUNGAN FITOESTROGEN EKSTRAK ETANOLIK AKAR RAMI (*Boehmeria nivea*)
MENURUNKAN KADAR KOLESTEROL TIKUS YANG DIOVARIIEKTOMI**

**(PHYTOESTROGEN COMPONENT OF ETHANOLIC ROOT EXTRACT OF FLAXSEED
(*Boehmeria nivea*) DECREASES CHOLESTEROL SERUM LEVEL ON OVARIECTOMIZED
RATS)**

**Ika Rahmawati Sutejo^{1*}, Hazmi Dwinanda Nurqistan², Imama Rasyada³, Ni Nyoman Yuniasih⁴,
Annafira Yuniar⁵, Rakhmat Ramadhani⁶**

^{1,2,3,4,5,6}Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jl. Kalimantan No. 37 Jember 68121

^{1*}e-mail: ikarahmawati.fk@unej.ac.id

ABSTRAK

Keywords:

Boehmeria nivea
Fitoestrogen
Hiperkolesterolemia
Berat uterus

Dislipidemia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan yang tinggi. WHO menyebutkan dislipidemia berhubungan dengan kejadian penyakit jantung koroner (PJK) yang menyebabkan 4 juta kematian setiap tahun. Estrogen, hormon yang diproduksi wanita selama menarche melindungi wanita dari PJK. Saat menopause terjadi penurunan produksi estrogen sehingga resiko dislipidemia dan PJK semakin tinggi. Terapi fitoestrogen digunakan untuk mencegah dislipidemia dan PJK saat menopause. Fitoestrogen merupakan senyawa mirip estrogen dan terdapat pada akar tanaman *Boehmeria nivea* yang digunakan dalam penelitian ini. Efek estrogenik akar tanaman *Boehmeria nivea* terutama disumbang oleh kandungan isoflavon dan lignannya. Penelitian ini bertujuan membuktikan kandungan fitoestrogen ekstrak akar *Boehmeria nivea* untuk meningkatkan berat uterus dan memperbaiki dislipidemia tikus yang diovariectomi dan diinduksi diet aterogenik. Desain penelitian menggunakan eksperimental semu dengan rancangan *post test only*. Tikus putih betina diovariectomi kemudian diberi diet aterogenik berupa kuning telur 3,5 cc/hari disertai injeksi adrenalin intravena 0,006 mg/200 gBB. Sampel dibagi menjadi 6 kelompok terdiri atas kontrol negatif, kontrol ovariektomi, kontrol ovariektomi dengan induksi diet aterogenik, kelompok perlakuan ekstrak etanolik *Boehmeria nivea* (EBN) dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Berat uterus kelompok ovariektomi mengalami penurunan signifikan dibanding kelompok kontrol, sedangkan berat uterus kelompok perlakuan EBN meningkat signifikan dibanding kelompok ovariektomi. Kadar kolesterol darah menunjukkan penurunan akibat perlakuan EBN, sedangkan kadar trigliserida mengalami peningkatan akibat perlakuan EBN. Kandungan fitoestrogen ekstrak akar rami meningkatkan berat uterus dan menurunkan hiperkolesterolemia pada tikus yang diovariectomi.

ABSTRACT

Keywords:

Boehmeria nivea
Phytoestrogens

Dyslipidemia is a major cause of morbidity, mortality and high cost of treatment. Dyslipidemia associated with coronary heart disease (CHD), which causes 4 million deaths every year. Estrogen, a hormone produced by women during menarche protect

Cholesterol
Uterine weight

women from coronary heart disease. The decrease of estrogen production during menopause periode, higher the risk of dyslipidemia and coronary heart disease. Phytoestrogen therapy used to prevent dyslipidemia and coronary heart disease during menopause. Phytoestrogens are estrogen-like compounds found in plants. Phytoestrogenic effects of *Boehmeria nivea*, which was used in this study, mainly contributed by isoflavone and lignan compounds. The purpose of this study was to prove the ability of ethanolic extract of root of *Boehmeria nivea* (EBN) to increase uterine weight and improve dyslipidemia on ovariectomized mice using a quasi-experimental with post test only design of research. Ovariectomized female rats were given an atherogenic diet of 3.5 cc egg yolk each day with an intravenous injection of 0.006 mg/200 gBB adrenaline. There are 6 groups consisting of a negative control, ovariectomized group, ovariectomized and atherogenic diet group, group with treatment of *Boehmeria nivea* (EBN) dose 125 mg/kg, 250 mg/kg, and 500 mg/kg. The results shows that there is a decrease of uterine weight on ovariectomized group compare to control group. Treatment of EBN increase uterine weight, decrease the levels of blood cholesterol and increase the levels of blood triglyceride. It can be concluded that fitoestrogen content of EBN improve lipid profile in ovariectomized rats.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab nomor satu kematian akibat penyakit tidak menular di dunia. PJK menyebabkan 74.000 kematian setiap tahun, yang berarti 200 orang setiap hari meninggal akibat penyakit ini. Setiap 1 menit 24 detik terdapat satu penduduk Amerika meninggal akibat serangan jantung dan setiap 34 detik terdapat satu orang yang mengalami serangan jantung (Mozaffarian et al, 2016). Di Indonesia sendiri prevalensi PJK tahun 2013 sebesar 0,5%, yaitu sekitar 883.447 orang. PJK juga menempati posisi pertama penyebab kematian, yaitu 26% dari seluruh jumlah kematian akibat penyakit. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional (SKRTN) angka kejadian dan kematian akibat PJK ini terus meningkat dari tahun ke tahun (Kemenkes RI, 2014).

Dislipidemia merupakan patofisiologi yang mendasari PJK dan hormon estrogen memengaruhi kejadian dislipidemia pada wanita. Setelah menopause produksi estrogen menurun dan menyebabkan kolesterol total dan kolesterol LDL meningkat serta kolesterol HDL menurun (Phan & Toth, 2014). Resiko PJK wanita usia muda yang sebelumnya jauh lebih kecil daripada laki-laki, menjadi sama besar setelah wanita mengalami menopause. Selain melalui penurunan kolesterol, estrogen yang dihasilkan ovarium berperan sebagai anti-PJK melalui vasodilatasi dan mengurangi aktivitas fagosit makrofag yang memodifikasi LDL (Nofer, 2012).

Fitoestrogen merupakan senyawa dengan struktur kimia mirip dan dapat menggantikan peran estrogen. Fitoestrogen terdapat pada tanaman,

misalnya kacang-kacangan, kedelai, biji-bijian dan lain-lain. Peran utama fitoestrogen berasal dari aktivitas estrogeniknya melalui ikatan dengan kedua reseptor estrogen pada manusia (ER alfa dan ER beta). Fitoestrogen dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan sifat kimianya dan dua golongan utama yang sering diteliti pengaruhnya pada manusia adalah isoflavon serta lignan (Richter et al, 2010). Fitoestrogen telah terbukti meningkatkan berat uterus melalui peningkatan ketebalan endometrium dan memperbaiki profil lipid. Fernandez et al (2015) membuktikan bahwa kandungan fitoestrogen ekstrak daun ekor naga dosis 100 mg/kgBB selama 14 hari meningkatkan ketebalan endometrium dan diameter uterus. Lestari et al (2014) membuktikan bahwa senyawa lignan dalam biji labu kuning mampu meningkatkan berat uterus dan memperbaiki profil lipid.

Tanaman *Boehmeria nivea* atau rami merupakan tanaman dengan kandungan isoflavon dan lignan sebagai komponen fitoestrogen utama. Ekstrak metanolik akar rami menunjukkan efek antidiabetik, antihiperlipidemik, dan antioksidan (Sancheti et al, 2011). Ekstrak air daun rami terbukti sebagai antimikrobia (Chang et al, 2010). Penelitian Wei et al (2014) membuktikan ekstrak etanolik akar *Boehmeria nivea* memiliki aktivitas anti-hepatitis virus B. Peneliti belum menemukan adanya studi yang mengkaji efek estrogenik akar tanaman *Boehmeria nivea* untuk menurunkan dislipidemia tikus yang ovariektomi dan diinduksi diet aterogenik. Adanya kandungan fitoestrogen akar *Boehmeria nivea* yang bermanfaat menurunkan kadar kolesterol darah merupakan sebuah potensi pencegahan PJK pada wanita menopause.

METODE

Pembuatan Ekstrak Etanolik akar *Boehmeria nivea* (EBN)

Akar rami diperoleh dari Balittas (Balai Penelitian Tanaman Pemanis dan Serat) Malang, Jawa Timur, merupakan *Boehmeria nivea* varietas Pujon 303 (Gambar 1.a dan b). Akar rami seberat 20 kg dikeringkan dengan cara diangin-anginkan kemudian dihaluskan hingga mendapat 5,2 kg serbuk kering. Serbuk kemudian dimaserasi menggunakan etanol 70% dengan perbandingan 1:5. Ekstrak kental yang didapat berwarna coklat muda dengan rendemen sebesar 1,2%.



Gambar 1.a Tanaman *Boehmeria nivea*

Perlakuan Hewan Coba

a. Pembuatan Hewan Coba Ovariectomi

Peneliti membagi hewan coba menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol ovariectomi (OVX), kelompok ovariectomi dan induksi diet aterogenik (OVX+AT), kelompok perlakuan EBN dosis 125 mg/kgBB, kelompok perlakuan EBN dosis 250 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan EBN dosis 500 mg/kgBB. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus. Setelah 2 minggu pasca adaptasi, dilakukan ovariectomi seluruh tikus kecuali pada kelompok kontrol. Tikus usia 50 hari dianestesi dengan ketamin intra muscular. Rambut tikus dicukur di area bedah seluas 4 cm² pada punggung. Insisi dilakukan pada area bedah. Ovarium dipotong, diambil dan kulit dalam dijahit sebanyak satu simpul serta kulit luar dijahit sebanyak dua simpul (Lestari, 2014). Pemulihan luka pada tikus berlangsung selama sepuluh hari.

b. Penginduksian Aterosklerosis Hewan Coba

Pemberian diet aterogenik dilakukan selama 14 hari. Pemberian diet aterogenik berupa kuning telur dengan cara melalui sonde dengan dosis sekali dalam sehari sebanyak 3,5 cc pada setiap tikus kecuali kelompok kontrol dan kontrol ovariectomi. Sebelum diberikan diet aterogenik, tikus terlebih dahulu diinjeksi adrenalin intra vena 0,006 mg/200g BB pada vena lateralis ekor tikus di hari pertama perlakuan (Prasetyo et al, 2003).

c. Penginduksian Ekstrak pada Tikus

Pemberian EBN melalui per *oral* dilakukan selama 21 hari. Untuk mengencerkan ekstrak ditambahkan aquades. Dosis pemberian EBN masing-masing sebesar 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Pemberian EBN dilakukan selama satu kali dalam sehari (Sancheti et al, 2011).



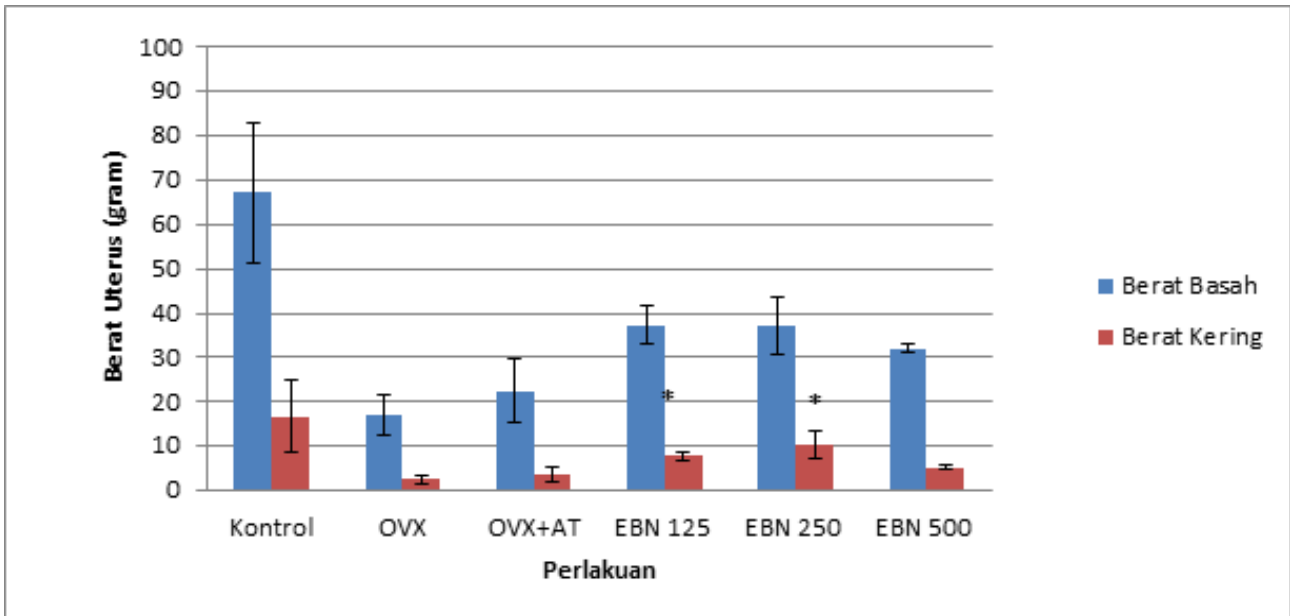
Gambar 1.b Akar tanaman *Boehmeria nivea*

Pengukuran Berat Basah Uterus dan Berat Kering Uterus

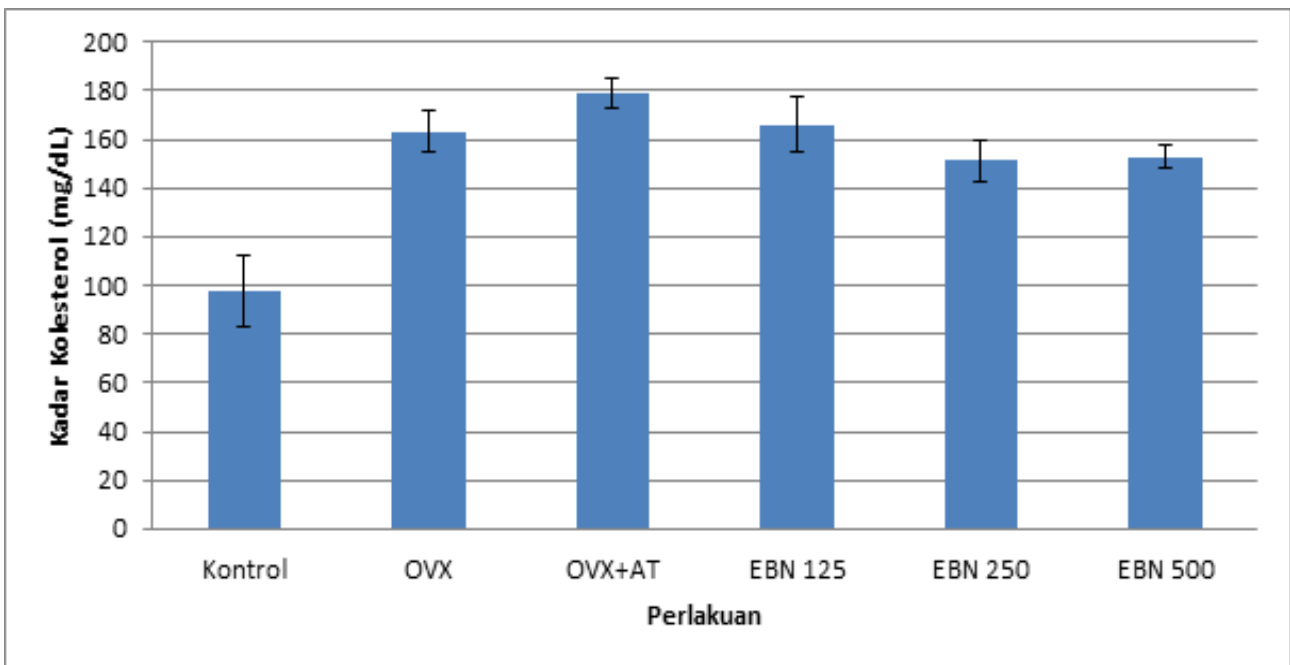
Uterus diambil setelah tikus didekapitasi kemudian diletakkan di kertas saring untuk dibersihkan dari darah dan cairan tubuh. Uterus ditimbang untuk mendapatkan data berat basah (*uterine wet weight*). Untuk mendapatkan berat kering, diambil contoh uterus seberat 50 g kemudian dikeringkan dengan oven suhu 54°C selama 48 jam. Sampel kering selanjutnya ditimbang untuk mendapatkan berat kering uterus (Lestari, 2014).

Pengukuran Profil Lipid

Sampel darah diambil dari orbita sebanyak 2 ml kemudian disentrifuse dan diambil bagian serumnya. Serum yang didapatkan digunakan untuk menentukan kadar kolesterol dan trigliserida dengan menggunakan metode enzimatik-kalorimetrik. Analisis kolesterol total dan trigliserid dilakukan dengan cara mencampurkan 10 µL serum ke dalam 1 mL reagen kit dan dilakukan inkubasi selama 10 menit, kemudian



Gambar 2. Berat uterus pada tiap kelompok perlakuan



Gambar 3. a Profil lipid darah pada tiap kelompok perlakuan (kadar kolesterol, yang menunjukkan nilai rata-rata+SD)

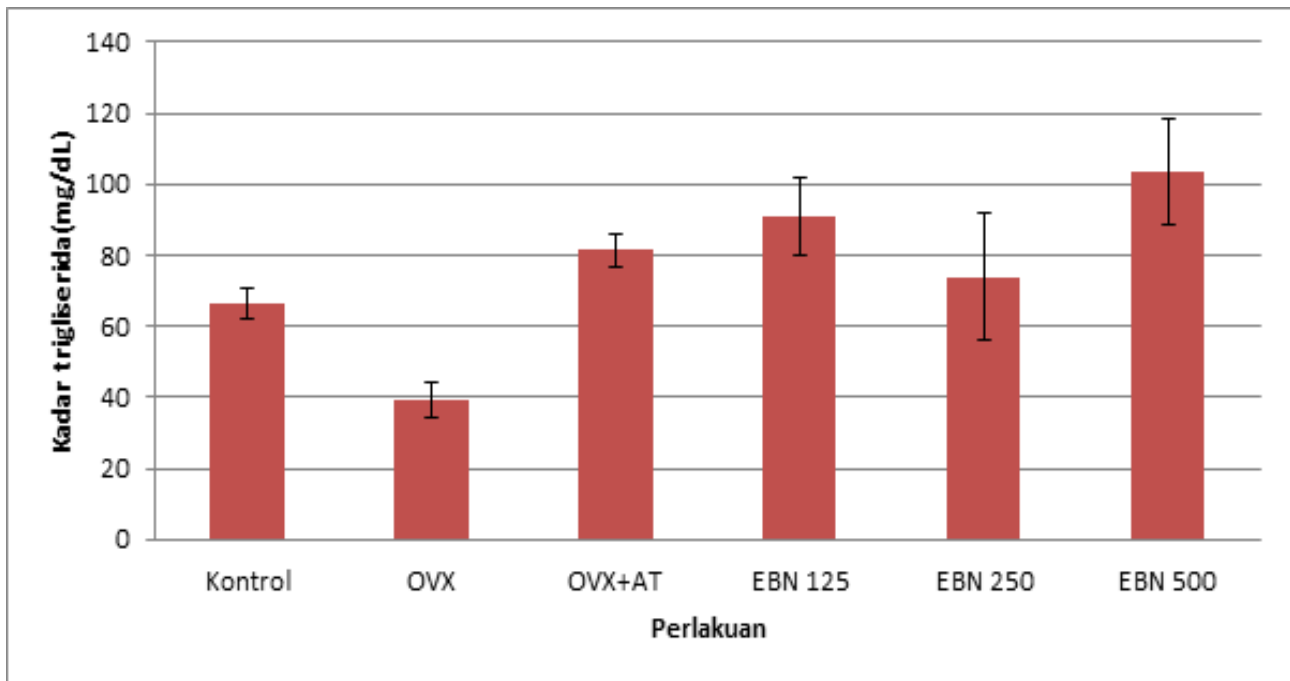
dibaca absorbansinya pada lamda 546 nm (Lestari, 2014).

HASIL

Berat Basah dan Berat Kering Uterus

Pada kelompok kontrol yang tidak

mendapatkan perlakuan sama sekali terlihat berat uterus paling besar, sedangkan pada kelompok ovariectomi, berat uterus paling rendah. Hal ini memperlihatkan tindakan ovariectomi yang dilakukan telah berhasil. Perlakuan EBN mengakibatkan berat uterus basah maupun kering meningkat jika dibandingkan kelompok kontrol ovariectomi maupun



Gambar 3.b Profil lipid darah pada tiap kelompok perlakuan (kadar trigliserida, yang menunjukkan nilai rata-rata+SD)

kelompok ovariektomi disertai diinduksi diet aterogenik (Gambar 2).

Pada gambar 2 didapatkan nilai menunjukkan rata-rata+SD. Tanda (*) menunjukkan nilai berbeda signifikan terhadap kelompok tikus yang diovariektomi berdasarkan analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan uji perbandingan berganda dengan taraf kepercayaan 95%.

Profil Lipid Darah Akibat Perlakuan Ovariektomi dan Diet Aterogenik

Kadar kolesterol kelompok ovariektomi dan kelompok ovariektomi yang disertai induksi diet aterogenik meningkat signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (gambar 3.a dan b). Pemberian EBN mampu menurunkan kadar kolesterol pada ketiga kelompok dosis, meskipun penurunan ini tidak signifikan. Kelompok dengan perlakuan EBN dosis 250 mg/kgBB memiliki kadar kolesterol yang paling rendah dibandingkan dengan dosis perlakuan yang lain.

Gambar 3.a dan 3.b menunjukkan data kadar kolesterol dianalisis dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji perbandingan berganda ($p < 0,05$). Data kadar trigliserida yang dianalisis dengan menggunakan uji Anova dilanjutkan dengan uji LSD ($p < 0,05$). Tanda (*) menunjukkan nilai perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol yang diovariektomi.

PEMBAHASAN

Ovariektomi yang dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk menghilangkan fungsi ovarium sebagai penghasil hormon estrogen sehingga terjadi defisiensi estrogen serupa dengan keadaan menopause pada wanita. Hormon estrogen mempengaruhi pertumbuhan dan fungsi organ reproduksi. Uterus merupakan organ yang sangat responsif dengan perubahan kadar hormon estrogen tersebut (Sheehan, 2005). Hal ini dibuktikan dengan turunnya berat uterus pada kelompok yang mengalami defisiensi estrogen.

Estrogen dalam tubuh bekerja melalui ikatan dengan reseptor (ER alfa dan ER beta) pada sel target. Ikatan hormon-reseptor kompleks ini kemudian menempati DNA *binding site* untuk menginduksi ekspresi gen melalui proses transkripsi dan translasi. Sintesis material sel meningkat dan mendukung proliferasi sel penyusun endometrium (Baki, 2013). Afinitas fitoestrogen terhadap reseptor jauh lebih rendah daripada estrogen, akan tetapi dalam kondisi defisiensi estrogen, banyak kelebihan reseptor yang tidak terikat hormon, sehingga fitoestrogen dapat menghasilkan efek estrogenik melalui ikatan dengan reseptor estrogen yang kosong (Sheehan, 2005). Meningkatnya berat uterus pada kelompok perlakuan EBN membuktikan adanya kandungan fitoestrogen dan efek estrogeniknya pada uterus. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan

kandungan fitoestrogen meningkatkan bobot uterus melalui peningkatan proliferasi endometrium (Lestari, 2014; Fernandez, 2105).

Peningkatan berat uterus secara bermakna terjadi pada kelompok perlakuan EBN dosis 125 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB, sedangkan pada perlakuan EBN dosis 500 mg/kgBB cenderung terjadi penurunan kembali berat uterus dibandingkan dengan perlakuan EBN dosis lebih rendah. Aktifitas estrogenik fitoestrogen yang dikonsumsi sangat bergantung pada konsentrasi fitoestrogen, reseptor estrogen, dan konsentrasi estrogen endogen yang mampu bersaing (Kim, 1998). Dosis efektif EBN untuk menimbulkan efek estrogenik pada penelitian ini sebesar 125 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB. Dosis fitoestrogen yang lebih tinggi (pada penelitian ini 500 mg/kgBB) bersifat menghambat sintesis DNA sehingga menghambat proliferasi endometrium. Hal ini sesuai dengan penelitian Wang & Kurzer (2003) yang melaporkan kerja fitoestrogen bersifat bifasik terhadap sintesis DNA, yaitu pada konsentrasi 0,1-10 μ M dapat menginduksi DNA sedangkan pada konsentrasi 20-90 μ M justru menghambat sintesis DNA.

Kadar trigliserida kelompok tikus yang diovariectomi menunjukkan penurunan signifikan dibanding dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan defisiensi estrogen pada kondisi menopause menurunkan kadar trigliserid. Perlakuan EBN yang mengandung fitoestrogen pada penelitian ini menyebabkan peningkatan signifikan kadar trigliserida dibandingkan dengan kelompok ovariectomi. Kondisi ini sesuai dengan hasil penelitian Suglin & Prasad (2005) bahwa ekstrak rami dapat meningkatkan kadar trigliserida darah. Peningkatan trigliserida yang terjadi melalui peningkatan pengeluaran VLDL dan penurunan trigliserida lipase hepar (Lee & Goldberg, 2008). Efek fitoestrogen rami sendiri terhadap kadar trigliserida masih menjadi perdebatan, hasil penelitian lain menyebutkan ekstrak biji rami tidak mempengaruhi kadar trigliserida darah (Pan et al, 2009), akan tetapi penelitian lain membuktikan bahwa ekstrak akar rami menurunkan kadar trigliserida darah (Sancheti et al, 2011). Keadaan yang mungkin menyebabkan perbedaan hasil penelitian-penelitian tersebut adalah kondisi kesehatan dan penyakit penyerta lain dari sampel (organisme sehat, diabetes, hiperlipidemia, atau menopause) dan dosis ekstrak yang digunakan.

Tindakan ovariectomi menyebabkan defisiensi estrogen yang mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan saat menopause, produksi estrogen yang menurun menyebabkan kolesterol total meningkat,

kolesterol LDL meningkat dan kolesterol HDL menurun (Phan & Toth, 2015). Hasil penelitian sebelumnya sedikit berbeda dengan penelitian ini. Penelitian sebelumnya membuktikan EBN dengan dosis 500 mg/kgBB efektif menurunkan kadar kolesterol pada tikus model diabetes (Sancheti et al, 2011). Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan karena penelitian ini tidak melakukan induksi diabetes, akan tetapi melakukan induksi diet aterosklerosis dengan memberikan kuning telur yang tinggi kolesterol, maka perlakuan EBN hanya mampu menurunkan kadar kolesterol dalam jumlah kecil dan tidak signifikan.

SIMPULAN

Ekstrak etanolik akar *Boehmeria nivea* meningkatkan berat uterus, menurunkan kadar kolesterol dan meningkatkan kadar trigliserida darah tikus yang diovariectomi dan diinduksi diet atherogenik.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, terdapat beberapa hal yang perlu dikaji lebih lanjut, yaitu: 1) diperlukan uji untuk menentukan jenis fitoestrogen yang terdapat pada akar rami; 2) penentuan peningkatan kadar estrogen dalam darah akibat perlakuan EBN; 3) uji aktivitas fitoestrogen EBN pada berbagai organ lain, misalnya tulang, pembuluh darah serta jantung.

KEPUSTAKAAN

- Baki, H. 2013. Estrogen and Growth Hormone and their Roles in Reproductive Function. *International Journal of Animal and Veterinary Advances* 5(1): 21-28.
- Chang, J. M., Huang, K. L., Yuan T. T. T., Lai, Y. K., & Hung L. M. 2010. The Anti-Hepatitis B Virus Activity of *Boehmeria nivea* Extract in HBV-viremia SCID Mice. *eCAM* 7(2):189-195.
- Fernandez, M. A. M., Wiratmini, N. I., Ermayanti, N. G. A. M. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhaphidophora pinnata*, Schott) terhadap Perkembangan Uterus Mencit (*Mus musculus*) Betina yang Telah Diovariectomi. *Jurnal Biologi*, Vol 19 No 2 Desember 2015.
- Kemenkes RI. 2014. *Situasi Kesehatan Jantung*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kim, H., Peterson, T. G., & Barnes, S. 1998. Mecha-

- nism of Action of the Soy Isoflavone Genestein: Emerging Role of its Effect Trough Transforming Growth Factor Beta Signaling. *American Journal Clinical Nutrition*. 68: 1418-1425.
- Lee, J. & Goldberg, I. J. 2008. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis Created by Oral Estrogen and in Vitro Fertilization Ovulation Induction. *J Clin lipidol*, 2:63-6.
- Lestari, B., Murwanti, R., Meiyanto, E. 2015. Efek Estrogenik Ekstrak Etanolik Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir) pada Tikus Betina Sprague Dawley Terovarietomi: Tinjauan terhadap Bobot Uterus dan Profil Lipid Darah. Skripsi. Universitas Gadjah Mada.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., et al. 2016. Heart Disease and Stroke Statistic 2016 Update. *Circulation*, 2016;133:e38-e360.
- Nofer, J., 2012. Estrogens and Atherosclerosis: Insight from Animal Models and Cell System. *Journal of Molecular Endocrinology*, 48: R13-R29.
- Pan, A., Yu, D., Demark-Wahnefried, W., Franco, O. H., Lin, X. 2009. Meta-analysis of the Effects of Flaxseed Interventions on Blood Lipids. *Am J Clin Nutr*, 90(2):288-97.
- Phan, B. A. P. & Toth, P. P. 2014. Dyslipidemia in Women: Etiology and Management. *International Journal of Women's Health*, 6(1):185-194.
- Prasetyo, A., Sarjadi, Pudjadi. 2003. Pengaruh Injeksi Inisial Adrenalin dan Diet Kuning Telur terhadap Kadar lipid, Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar. *Media Medika Indonesia*, 38(1).
- Ritcher, D. U., Abarzua, S., Chrobak, M., Scholz, C., Kuhn, C., Schulze, S., Kupka, M. S., Friese, K., Briese, V., Piechulla, B., & Jesche, U. 2010. Effect of Phytoestrogen Extracts Isolated from Flax on Estradiol Production and ER/PR Expression in MCf7 Breast Cancer Cells. *Anticancer Research* 5: 1695-1699.
- Sancheti, S., Sancheti, S., Bafna, M., Kim, H., You, Y., Seo, S. 2011. Evaluation of Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Effects of *Boehmeria nivea* (L.) Gaudich., Urticaceae, Root Extract in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 21(1): 146-154.
- Sheehan, D. M. 2005. The Case for Expanded Phytoestrogen Research. *Proc Soc Exp. Biologi Medicine*, 208:3-5.
- Stuglin, C. & Prasad, K. 2005. Effect of Flaxseed Consumption on Blood Pressure, Serum Lipids, Hemopoetic System and Liver and Kidney Enzymes in Healthy Humans. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 10(1);23-7.
- Wang, C. & Kurzer, M.S. 2003. Phytoestrogen Concentration Determines Effects on DNA Synthesis in Human Breast Cancer Cells. *Nutrition and Cancer* 28 (3): 236-247.
- Wei, J., lin, L., Su, X., Qin, S., Xu, Q., Tang, Z., Deng, Y., Zhou, Y., & He, S. 2014 Anti-hepatitis B Virus Activity of *Boehmeria nivea* Leaf Extract in Human HepG2.2.15 Cells. *Biomedical Reports*, 2:1 (147-151).