

PENGARUH PERASAN KUNYIT PUTIH (*Curcuma zedoaria*) TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT PADA MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI VAKSIN HEPATITIS B

Sunita Fathma Citrawati⁽¹⁾, Edy Haryanto⁽²⁾, Sri Sulami Endah Astuti⁽²⁾

ABSTRAK

Penyakit hepatitis B merupakan masalah kesehatan masyarakat di Negara berkembang di dunia, termasuk di Indonesia yang disebabkan oleh Virus Hepatitis-B dan menimbulkan terjadinya kerusakan pada stem sel sehingga mempengaruhi produk limfosit. Tanaman kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) mengandung senyawa aktif kurkumin yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor serta mampu memperbanyak jumlah limfosit. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap jumlah limfosit pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi vaksin hepatitis B.

Metode dalam penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei sampai Juni 2017 di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan Laboratorium Hematologi Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Surabaya dengan hewan coba mencit galur Balb/c sebanyak 24 ekor. Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu perasan kunyit putih. Variabel terikatnya adalah jumlah limfosit. Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisa secara statistik dengan uji parametrik uji *One Way Anova*.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian perasan kunyit putih konsentrasi 100% berpengaruh terhadap jumlah limfosit pada mencit yang diinduksi vaksin hepatitis B. Ditandai dengan adanya peningkatan tertinggi jumlah limfosit dari pemberian perasan kunyit putih selama 21 hari sebesar 2338 /mm³ darah. Diharapkan masyarakat dapat menggunakan kunyit putih sebagai obat alami yang dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh.

Kata Kunci : Kunyit putih (*Curcuma zedoaria*), hepatitis B, limfosit

PENDAHULUAN

Penyakit hepatitis merupakan masalah kesehatan masyarakat di Negara berkembang di dunia, termasuk di Indonesia. Berdasarkan data KEMENKES RI (2012), virus hepatitis B telah menginfeksi sejumlah 2 milyar orang di dunia dan sekitar 240 juta merupakan pengidap virus hepatitis B kronis. Prevalensi

penderita hepatitis B terbesar di Indonesia terdapat di lima provinsi yakni Bangka Belitung (48,2%), Maluku (47,6%), Sulawesi Barat (39,0%), DKI Jakarta (37,7%) dan Kalimantan Barat (30,7%), untuk provinsi Jawa Timur sebanyak (17,4%) (KEMENKES RI, 2013). Virus hepatitis B dapat ditularkan

melalui perkutan (misal, tusukan yang melalui kulit) atau mukosa, paparan darah infeksius atau cairan tubuh yang mengandung darah. HBsAg telah dideteksi pada beberapa darah dan cairan tubuh, hanya serum, semen, dan air liur dapat menularkan (Pambudi *et al*, 2016).

Virus hepatitis B masuk ke dalam tubuh dan dikenali oleh reseptor. Kemudian dipresentasikan APC (*Antigen Presenting Cell*) oleh MHC (*Major Histo Compatibility*). Reseptor dari limfosit merespon terhadap kontak dengan virus dengan cara membangkitkan respon kekebalan yang efisien dan selektif yang bekerja di seluruh tubuh untuk mengeluarkan suatu benda asing. Sel limfosit tersebut melawan virus hepatitis B yang masuk dengan cara meningkatkan jumlah sel limfosit, sehingga jika ada virus masuk dalam tubuh maka sel limfosit akan memperbanyak diri berubah menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi untuk melawan antigen virus yang masuk tersebut (Setyani, 2012).

Indonesia memiliki banyak jenis tanaman yang dapat dibudidayakan karena bermanfaat dan kegunaannya besar bagi manusia dalam hal pengobatan. Pada saat ini, banyak orang yang kembali menggunakan bahan-bahan alam untuk menghindari bahan-bahan kimia sintesis (Koirewoa, 2012). Christine (2007) mengungkapkan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan sebagai hepatoprotektor. Senyawa dalam tanaman herbal ini mampu memperbanyak jumlah limfosit, meningkatkan toksisitas sel pembunuh kanker (*natural killer*), sintesis antibodi spesifik dan

merangsang aktivitas makrofag. Sifat-sifat tersebut akan menguatkan mekanisme pertahanan tubuh terutama pada sel hati. Namun berdasarkan penelitian dari Nitawati (2013) mengungkapkan bahwa kurkumin memiliki efek antiinflamasi dan juga dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-2 dan IL-12 yang sangat berpengaruh terhadap penurunan limfosit T sitotoksik. Rimpang temu putih mengandung 1,0- 2,50 % minyak atsiri, kurkuminoid yang berkhasiat sebagai hepatoprotektor dan zingiberen (Rita, 2010). Kandungan kurkuminoid pada kunyit putih yakni kurkumin (77%), demetoksikurkumin (18%), bisdemetoksikurkumin (5%) (Basnet&Basnet, 2011). Murwanti dkk (2006) mengungkapkan bahwa senyawa kurkuminoid yang terisolasi dari ekstrak rimpang kunyit putih pada pemberian dosis 500 mg mencit memiliki aktivitas penghambat karsinogenesis terbaik yang berperan sebagai anti proliferasi.

Berdasarkan data dan referensi di atas, penelitian ini dilaksanakan secara *in vivo* untuk memperoleh data tentang pengaruh perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap jumlah limfosit pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi vaksin hepatitis B.

JENIS PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental yaitu suatu metode yang mengetahui pengaruh perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap jumlah limfosit pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi vaksin hepatitis B dengan rancangan penelitian *post test only group design* yaitu mengukur adanya pengaruh

perlakuan pada kelompok eksperimen dengan membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei sampai Juni 2017 di Unit Infeksius Pengembangan dan Penelitian Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan (FKH) Universitas Airlangga Surabaya, Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo untuk perlakuan terhadap hewan coba, sedangkan untuk menghitung jumlah limfosit dilakukan di Laboratorium Hematologi Jurusan Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Surabaya, Jl. Karangmenjangan 18A, Surabaya.

Alat dan Reagen

Alat yang digunakan yaitu pisau, saringan, talenan, *beaker glass*, parutan, sonde, *autoclave*, *aluminium foil*, *sputit* 1 cc, *object glass*, *cover glass*, spatula, tissue kering, jembatan pewarnaan, *petri disc*, erlenmeyer, kapas steril, kamar hitung Neubauer improved, rak tabung reaksi, tabung EDTA 0,5 mL, botol aquadest, pipet thoma leukosit, aspirator, *cell counter*, pipet tetes, *magnetic heater* dan mikroskop *binokuler*. Reagen yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah antikoagulan EDTA, larutan Giemsa siap pakai, alkohol 96 %, alkohol 70 %, oil imersi, aquadest steril dan air.

Bahan Uji, Hewan Coba dan Pemilihan Hewan Coba

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu darah mencit yang berada pada kandang hewan coba di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang dipilih secara *purposive sampling* dengan kriteria galur Balb/c, berjenis kelamin jantan, berusia 8 minggu (± 2 bulan), memiliki berat badan 20-30 gram dan dalam keadaan sehat serta tidak cacat. Mencit kemudian dibedakan menjadi kelompok kontrol yang hanya diberi perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) dan kelompok perlakuan yang diinduksi vaksin Hepatitis B jenis rekombinan dan diberi perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*).

Hewan coba yang digunakan sebanyak 24 ekor mencit yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Pemilihan hewan coba dilakukan secara random. Kemudian akan diberikan perlakuan hingga memenuhi kriteria berat badan yaitu 25 gram. Hewan coba yang telah memenuhi kriteria dipisahkan menjadi tiga kelompok perlakuan. Perlakuan pertama sebagai kontrol negatif, perlakuan kedua dengan pemberian kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) secara oral selama 7 hari, perlakuan ketiga dengan pemberian kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) secara oral selama 14 hari dan perlakuan keempat dengan pemberian perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) secara oral selama 21 hari,. Penelitian ini membutuhkan kandang, sekam, pakan dan tempat minum serta hewan coba yang dibutuhkan adalah 24 ekor mencit. Setiap kelompok perlakuan membutuhkan

satu kandang yang berisi 6 ekor mencit. Kelompok kontrol negatif terdiri dari 6 ekor mencit.

PROSEDUR PENELITIAN

Sterilisasi Alat dan Bahan

Semua alat gelas yang digunakan dalam penelitian ini harus steril, dengan terlebih dahulu disterilkan di *autoclave* dengan suhu 121° C selama 15 menit.

Pembuatan Perasan Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*)

Perasan kunyit putih yang didapat dengan memilih kunyit yang tidak terlalu tua yaitu kunyit yang belum bertunas. Kulit kunyit dikupas kemudian dicuci dengan aquadest, lalu ditiriskan dan diangin-anginkan, selanjutnya diparut sampai halus, diperas dan dengan saringan. Perasan dimasukkan ke erlenmeyer steril tanpa ditambah dengan aquadest sehingga diperoleh perasan kunyit putih 100 %. Setelah itu masuk ke proses *Tyndallisasi* yaitu dengan memanaskan perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) sebanyak 100 mL menggunakan *waterbath* pada suhu 65°C selama 30 menit 3 hari berturut-turut (Sabrina, 2014).

Penentuan Dosis Perasan Kunyit Putih

Menentukan dosis pemberian perasan kunyit putih konsentrasi 100% terhadap hewan coba mencit. Dosis yang diberikan pada hewan coba mencit secara oral sebesar 0,325 mL.

Penentuan Dosis Pemberian Vaksin Hepatitis B

Volume vaksin yang diberikan dihitung berdasarkan dosis pada manusia yang dikonversikan untuk dosis mencit

yaitu sebesar 2,6 $\mu\text{L}/20$ g BB. Karena volume tersebut terlalu kecil, maka dilakukan pengenceran vaksin menggunakan akuabides hingga volume 125 μL (Khusnawati, 2015).

Perlakuan Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*)

Adaptasi hewan coba dilakukan selama 7 hari mulai dengan hanya diberi pakan dan minum seperti biasa. Kandang hewan coba didesinfektan dengan alkohol 70 % setiap hari sejak dilakukan adaptasi sampai penelitian selesai.

Pada proses ini menggunakan 24 ekor mencit yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Prosedur masing-masing perlakuan adalah sebagai berikut :

- Perlakuan pertama sebanyak enam ekor mencit sebagai kontrol negatif. Mencit diberi minum perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) sebanyak 0,325 mL selama 21 hari. Setelah itu enam ekor mencit yang telah diberi perlakuan selama 21 hari dibiarkan selama 2 hari dengan hanya diberi pakan dan minum. Pengamatan jumlah limfosit dilakukan pada hari ke-23.
- Perlakuan kedua sebanyak enam ekor mencit diberi minum perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) sebanyak 0,325 mL dan diinduksi vaksin hepatitis B sebanyak 125 μL pada hari ke-0 (setelah 7 hari adaptasi). Setelah itu enam ekor mencit yang telah diberi perlakuan selama 7 hari dibiarkan selama 2 hari dengan hanya diberi pakan dan minum. Pengamatan jumlah limfosit dilakukan pada hari ke-9.

- c. Perlakuan ketiga sebanyak enam ekor mencit diberi minum perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) sebanyak 0,325 mL dan diinduksi vaksin hepatitis B sebanyak 125 μ L pada hari ke-0 (setelah 7 hari adaptasi). Setelah itu enam ekor mencit yang telah diberi perlakuan selama 14 hari dibiarkan selama 2 hari dengan hanya diberi pakan dan minum. Pengamatan jumlah limfosit dilakukan pada hari ke-16.
- d. Perlakuan keempat sebanyak enam ekor mencit diberi minum perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) sebanyak 0,325 mL dan diinduksi vaksin hepatitis B sebanyak 125 μ L pada hari ke-0

(setelah 7 hari adaptasi). Setelah itu enam ekor mencit yang telah diberi perlakuan selama 21 hari dibiarkan selama 2 hari dengan hanya diberi pakan dan minum. Pengamatan jumlah limfosit dilakukan pada hari ke-23 (Si'amah, 2016).

Pemeriksaan Jumlah Limfosit

Melakukan pengambilan sampel darah pada mencit yang dimasukkan ke dalam tabung EDTA. Pemeriksaan jumlah limfosit dilakukan dengan melakukan *Differential Counting* dan hitung sel leukosit untuk mendapatkan jumlah limfosit.

HASIL PENELITIAN

Data hasil penelitian jumlah limfosit mencit

Kelompok	Jumlah Sel Leukosit /mm ³ darah	Rata-rata	Limfosit /mm ³ darah	Rata-rata
Kontrol Negatif	4650	4883	2743	3125
	6000		3480	
	4850		3395	
	4650		3162	
	5350		3424	
	3800		2546	
Perlakuan 7 hari	1200	2392	696	1279
	2600		1456	
	3400		2040	
	1850		684	
	2850		1624	
	2450		1176	
Perlakuan 14 hari	3650	4567	2372	1999
	5250		2625	
	6500		2145	
	5000		1950	
	3250		1365	
	3750		1537	
Perlakuan 21 hari	4000	4525	1600	2338
	4750		2992	
	3750		1725	
	4500		1665	
	4400		2596	
	5750		3450	

Keterangan :

Limfosit /mm³ darah :

Jumlah limfosit % x Jumlah sel leukosit /mm³ darah

Jumlah Normal Limfosit : 1300 – 3700 /mm³ darah

ANALISA DATA

Hasil yang didapatkan diolah dengan uji parametrik One Way Anova didapatkan nilai *significant* pada jumlah limfosit sebesar 0,000 ($p < \alpha = 0,05$) maka menunjukkan terdapat pengaruh pemberian perasan kunyit putih terhadap jumlah limfosit pada mencit yang diinduksi vaksin hepatitis B.

PEMBAHASAN

Hasil uji *one way anova* nilai signifikan p yaitu 0,00 ($< \alpha = 0,05$) menyebutkan adanya peningkatan pada jumlah limfosit dari perlakuan 7 hari ke perlakuan 14 hari dan 21 hari serta jumlah limfosit pada perlakuan 21 hari yang mendekati jumlah limfosit pada kelompok kontrol negatif. Perasan kunyit putih yang diberikan pada mencit sebagai imunoterapi diharapkan dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh dari virus yang masuk ke tubuh mencit. Mencit yang diinduksi vaksin hepatitis B mengalami penurunan keaktifan dan urine serta *faeces* yang berwarna kekuningan, dapat diketahui hasil jumlah limfosit pada mencit dengan perlakuan 7 hari memiliki jumlah leukosit dan limfosit yang rendah menandakan adanya serangan virus yang mulai masuk dan menyerang sistem kekebalan tubuh mencit. Kelompok mencit dengan perlakuan 14 hari dan 21 hari jumlah limfosit terus mengalami peningkatan yang mengarah pada terbentuknya antibodi untuk melawan antigen virus yang masuk tersebut. Kelompok mencit kontrol negatif

memiliki jumlah limfosit berada dalam batas normal. Nurdjanah (2005) yang membuktikan bahwa kurkumin berkhasiat terutama sebagai imunomodulator atau menjaga sistem imun agar tetap optimal. Disamping itu kondisi mencit yang sehat dan tidak terinfeksi juga merupakan salah satu faktor jumlah limfosit pada kelompok kontrol negatif berada dalam batas normal. Kelompok perlakuan 7 hari diketahui jumlah limfosit lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini menandakan virus hepatitis B beredar pada peredaran darah mencit dan mulai bereplikasi pada sel kemudian segera diserang oleh sistem imun non spesifik. Kemudian muncul *alfa interferon* yang mengaktifkan peran sel *Natural Killer* (NK). Pemberian perasan kunyit putih yang mengandung kurkumin dapat membantu α *interferon* dalam mengaktifasi sel *Natural Killer* untuk merangsang produksi *interferon* γ . IFN- γ yang diproduksi berbagai sel sistem imun merupakan sitokin utama MAC (*Macrophage Activating Cytokine*) dan berperan terutama dalam imunitas non spesifik seluler. IFN- γ adalah sitokin yang dapat mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag mengalami peningkatan aktivitas fagositosis secara cepat dan efisien dalam menyingkirkan antigen. (Baratawidjaja, 2014). Kelompok perlakuan 14 hari memiliki jumlah limfosit meningkat dibandingkan kelompok perlakuan 7 hari dan lebih rendah dibandingkan

kelompok kontrol negatif. Mulai terjadi respon imun spesifik selular dan limfosit mulai memperbanyak diri dalam menyerang virus hepatitis B. Carvalho *et al.*, (2010) menyatakan bahwa pemberian ekstrak *Curcuma zedoaria* secara oral dapat meningkatkan jumlah total leukosit pada pertumbuhan sel tumor. Christine (2007) mengungkapkan bahwa kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan sebagai hepatoprotektor. Senyawa aktif kurkumin dalam tanaman herbal ini mampu memperbanyak jumlah limfosit, meningkatkan toksisitas sel pembunuh kanker (*natural killer*), sintesis antibodi spesifik dan merangsang aktivitas makrofag. Virus yang masuk ke tubuh mencit langsung diserang oleh sistem antibodi non spesifik yaitu makrofag dan bila sistem imun non spesifik belum dapat mengatasi invasi virus hepatitis B maka sistem imun spesifik terangsang dan limfosit mulai memperbanyak diri dalam menyerang virus hepatitis B. Pada hari ke-14 virus hepatitis B telah menempel pada jaringan hepatosit dan berada intraselular kemudian dikenali oleh sistem imun spesifik sebagai antigen. Limfosit terutama limfosit T yang teraktivasi oleh keberadaan antigen seperti virus hepatitis B menghasilkan senyawa interleukin seperti interleukin 2 (IL-2). IL-2 mampu menstimulasi limfosit T yang ada di sekitarnya untuk terus berproliferasi, sehingga jumlah total leukosit dan limfosit dari mencit meningkat (Afiah dkk, 2007). Kelompok perlakuan 21 hari memiliki jumlah limfosit meningkat dibandingkan kelompok 7 hari dan kelompok 14 hari dalam batas

normal. Rata-rata jumlah limfosit pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan 21 hari yang menunjukkan perbedaan tidak terlalu jauh. Pada hari ke 21 respon imun mencit cenderung mendekati kontrol yang diberikan perasan kunyit putih. Patogenis virus hepatitis B pada hari ke-21 telah terbentuk anti-HBs yang melibatkan sistem imun spesifik humoral khususnya sel B. Terbentuknya anti-HBs yaitu setelah waktu titer HbsAg menurun dan menghilang melalui tenggang waktu *core window*. *Core window* adalah waktu dimana pemeriksaan *anti core* (anti-HBc) yang bisa membuktikan yang bersangkutan pernah terinfeksi virus hepatitis B (Pasaribu, 2014). Primawati, dkk (2013) mengungkapkan bahwa pelepasan IL-2 dari limfosit T mengakibatkan aktivasi limfosit T lainnya yang memiliki reseptor IL-2. IL-2 mampu merangsang limfosit T yang ada di sekitarnya untuk berproliferasi. Hal ini menyebabkan proliferasi leukosit dan limfosit meningkat ketika diberikan ekstrak metanol kunyit putih. Pemberian ekstrak metanol kunyit putih sebagai imunoterapi dapat meningkatkan sistem imunitas tubuh mencit dan mengeliminasi infeksi. Adanya pemberian perasan kunyit putih dengan konsentrasi 100% terbukti dapat berfungsi sebagai imunoterapi dalam infeksi virus hepatitis B yang ditandai dengan adanya peningkatan jumlah limfosit. Sebaiknya mengkonsumsi perasan kunyit putih sesuai dengan dosis yang dianjurkan agar dapat meningkatkan sistem imun tubuh sehingga tubuh lebih sehat dan mempercepat perlawanan terhadap infeksi virus hepatitis B.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian perasan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) berpengaruh terhadap peningkatan jumlah limfosit pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi vaksin hepatitis B.
2. Jumlah limfosit pada hari ke-7 setelah pemberian perasan kunyit putih konsentrasi 100% dan diinduksi vaksin hepatitis B adalah sebesar 1279 /mm³ darah.
3. Jumlah limfosit pada hari ke-14 setelah pemberian perasan kunyit putih konsentrasi 100% dan diinduksi vaksin hepatitis B adalah sebesar 1999 /mm³ darah.
4. Jumlah limfosit pada hari ke-21 setelah pemberian perasan kunyit putih konsentrasi 100% dan diinduksi vaksin hepatitis B adalah sebesar 2338 /mm³ darah.
5. Peningkatan tertinggi pada jumlah limfosit terjadi pada hari ke-21.

SARAN

1. Bagi masyarakat diharapkan dapat menggunakan kunyit putih sebagai obat alami yang dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh.
2. Kunyit putih dapat digunakan sebagai obat terapi pada penderita hepatitis B akut.
3. Bagi peneliti selanjutnya dapat menggunakan ekstrak kunyit putih dan jenis virus lainnya untuk mengetahui efektivitas kunyit putih, menggunakan hitung limfosit secara langsung yakni metode Imunohistokimia maupun Imunohistopatologi hepar, penggunaan kontrol positif dan kontrol negatif pada setiap kelompok perlakuan, dan

memperhitungkan faktor sistem internal pada tubuh hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

- Afiah A, Arif M., Hardjoeno. 2007. *Profil Tes Darah Rutin Dan Jumlah Limfosit Total Pada Penderita HIV/AIDS*. Indonesian Journal of Clinical Pathology And Medical Laboratory Vol. 13. No. 2.
- Baratawidjaja, KG. 2014. *Imunologi Dasar. Edisi XI*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta
- Basnet, Purusotam, Basnet, Natasa Skalko. 2011. *Curcumin : an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment*. Molecules. Vol. 16. hlm. 4567- 4598
<http://www.mdpi.com/1420-3049/16/6/4567>
- Carvalho FR, Vassao RC, Nicoletti MA, Maria DA. 2010. *Effect of Curcuma zedoaria crude extract against tumor progression and immunomodulation*. Jurnal Venom Anim Toxins incl Tropical Disease. 16(2): 324-41
- Christine. 2007. Thesis: *Clonal propagation of C. zedoaria rosc and Zingiber zerumbet smith (zingiberaceae)*. Universiti Sains Malaysia, Malaysia.
- Khusnawati, N.N. et al. 2015. *Pengaruh Ekstrak Etanolik 50% Herba Pegagan (Centella asiatica (L.) Urban) Terhadap Peningkatan Proliferasi Sel Limfosit Mencit Jantan Galur Balb/C Yang*

- Diinduksi Vaksin Hepatitis B. Traditional Medicine*, vol. 20, hlm. 164-169
- Koirewoa, Yohanes Adithya, Fatimawali, Weny Indayany Wiyono. 2012. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dalam Daun Beluntas (Pluchea indica L.)*. Manado: Universitas Samratulangi
- Murwanti, R., E. Meiyanto, A. Nurrochmad, dan Alexxander. 2006. *Pengaruh Ekstrak Rimpang Temu Putih (Curcuma zedoaria Rosc.) Terhadap Karsinogenesis Paru Yang Diinduksi Oleh Benzo[A]Piren*. Jurnal Farmasi Indonesia. 3(2): 53-62.
- Nitawati, Ni Putu Meilisa. 2013. Skripsi: *Respon Limfosit T Sitotoksik pada Gingivitis Setelah Pemberian Kurkumin*. Universitas Jember
- Nurdjanah N, Winarti C. 2005. *Peluang Tanaman Rempah dan Obat Sebagai Sumber Pangan Fungsional*. Jurnal Litbang Pertanian, 24(2)
- Pambudi R, Ramadhian R. 2016. *Efektivitas Vaksinasi Hepatitis B dalam Menurunkan revalensi Hepatitis B*. Vol.5. Universitas Lampung <http://jps.ppjpu.unlam.ac.id/index.php/jps/article/view/24>
- Pasaribu, DMR. 2014. *Patogenesis Virus Hepatitis B*. FK Ukrida: Jakarta
- Primawati SN, Soelistya Dwi DJ, Zulkifli L. 2013. *Profil Kualitatif Komponen Ekstrak Kunyit Putih (Curcuma zedoaria) Dan Pengaruhnya Terhadap Profil Hematologi Mencit Yang Diinfeksi Salmonella typhimurium*. Universitas Mataram. Jurnal Biologi Tropis Vol.13 No.2.
- Sabrina, Tyfany Imanu, dkk. 2014. *Uji Aktivitas Antifungi Perasan Daun Kemangi (Ocimum sanctum linn.) Terhadap Aspergillus terreus Secara In Vitro*. Universitas Airlangga. Surabaya. 6(2)
- Setyani, Nurdiana. 2012. Skripsi : *Jumlah Limfosit Pada Mencit Yang Diberi Konsumsi Ekstrak Alkohol Daun Mimba (Azadirachta indica, A. Juzz.) Dan Di Induksi Ovalbumin*. Universitas Jember
- Si'amah, Filiyatus. 2016. Karya Tulis Ilmiah: *Efektivitas Rimpang Temu Hitam (Curcuma aeruginosa roxb) Terhadap Jumlah Polimorfonuclear (PMN) Pada Mencit (Mus musculus) Yang Diinfeksi Escherichia coli*. Poltekkes Kemenkes Surabaya
- Rita, Wiwik Susanah. 2010. *Isolasi, identifikasi, dan uji aktivitas antibakteri senyawa golongan triterpenoid pada rimpang temu putih (Curcuma zedoaria (Berg.) Roscoe)*. Jurnal Kimia. Vol. 4, hlm. 20-26