

### **REVIEW TERHADAP ULAM RAJA (*COSMOS CAUDATUS*) TERHADAP AKTIVITAS FARMAKOLOGI**

Ni Komang Miranda Triastuti

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Udayana

#### **ABSTRAK**

*Cosmos caudatus* atau Ulam Raja dalam bahasa Melayu berasal dari Amerika Latin dan berpindah ke Eropa, Afrika, dan Asia tropis. Telah dikenal banyak praktik tradisional di seluruh dunia seperti untuk menguatkan tulang dan melancarkan sirkulasi darah. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk merangkum dan mendiskusikan hubungan antara laporan fitokimia dan farmakologi *C. caudatus* dan penggunaan tradisionalnya melalui pendekatan etnofarmakologis. *Cosmos caudatus* merupakan tanaman obat tradisional yang digunakan secara luas untuk keperluan kuliner dan pengobatan. Studi fitokimia menunjukkan adanya asam fenolat, flavonoid, tanin, seskuiterpen lakton, karbohidrat, mineral dan vitamin pada daun sedangkan fenilpropanoid terdapat pada akar. Data farmakologis telah dikumpulkan untuk beragam aktivitas daun segar dan ekstraknya seperti antihipertensi, antihiperlipidemik, antidiabetes, antimikroba, antioksidan, dan antiosteoporotik. Kegiatan ini diujicobakan melalui penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Berbagai konstituen *C. caudatus* mengusulkan banyak tindakan potensial di berbagai bidang seperti perlindungan saraf, antidepresi, dan perlindungan gastro

**Kata Kunci** : *Cosmos Caudatus*, Antidepresi, Antihiperlipidemia

#### **ABSTRACT**

*Cosmos caudatus* or Ulam Raja in Malay originated from Latin America and transferred to Europe, Africa, and tropical Asia. It has been known for many traditional practices worldwide such as to rigidify bones and tone up blood circulation. The aim of this review is to summarize and discuss the association between phytochemical and pharmacological reports of *C. caudatus* and their traditional uses via ethnopharmacological approaches. *Cosmos caudatus* is a traditional medicinal plant used widely for culinary and therapeutic purposes. Phytochemical studies indicated the presence of Phenolic acids, flavonoids, tannins, sesquiterpene lactones, carbohydrates, minerals and vitamins in leaves while phenylpropanoids were in roots. Pharmacological data have been compiled for diverse activities for fresh leaves and extracts such as antihypertensive, antihyperlipidemic, antidiabetic, antimicrobial, antioxidant and antiosteoporotic. These activities experimented by *in vitro* and *in vivo* studies. Multiple *C. caudatus* constituents propose many potential actions in different fields such as neuroprotection, antidepression, and gastroprotection

**Keyword** : *Cosmos caudatus*, antidepression, antihyperlipidemic

### **PENDAHULUAN**

Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan bahwa 80% populasi dunia di negara-negara berkembang bergantung pada obat-obatan herbal untuk mengobati penyakit sementara 56% populasi di daerah pedesaan masih bergantung pada obat tradisional sebagai sumber utama untuk menyembuhkan masalah kesehatan penting (Planta, Gundersen, & Petitt, 2020). Di Eropa dan AS, penjualan obat herbal masing-masing meningkat tiga kali lipat dan dua kali lipat antara tahun 2019 dan 2020 (Kamboj, 2020). Asia Tenggara memiliki persentase keanekaragaman hayati tanaman vaskular endemik tertinggi kedua (25%) setelah Amerika Selatan, dan lebih banyak dibandingkan wilayah tropis Meso-Amerika dan Afrika sub-Sahara (Sodhi et al., 2020). Hal ini menunjukkan perlunya mengeksplorasi sejumlah besar spesies untuk menemukan terapi alami melalui pemurnian dan fraksinasi. Senyawa yang diisolasi dari sumber alami sangat penting dalam mengungkap obat-obatan baru dengan menggunakan fitokimia yang sama atau memodifikasi strukturnya secara sintesis untuk mengatasi masalah afinitas, selektivitas, kemanjuran, atau stabilitas yang rendah. Genus *Cosmos* terdiri dari 26 hingga 42 spesies, nama ini berasal dari bahasa Yunani Kosmos yang artinya menghiasi, hiasan dan indah. *Cosmos* memiliki banyak spesies yang tersebar di seluruh Eropa, Asia dan Afrika, namun semuanya berasal dari Amerika Latin dan memiliki kegunaan tradisional yang beragam (Quattrocchi, 2019). Beragam bahan bioaktif terdapat pada *C. caudatus*, dan hal ini selalu dikaitkan dengan aktivitas antioksidan dan penangkal radikal bebas (Mustafa, 2020). Kandungan fitokimia, antioksidan, protein, asam amino, vitamin, dan mineral yang tinggi berhubungan dengan pengurangan risiko penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular dan osteoporosis, karena penyakit-penyakit tersebut diduga berhubungan dengan tingginya radikal bebas. tingkat (Goldberg, 2019). Ekstrak *Cosmos caudatus* menunjukkan aktivitas yang bermanfaat dalam menurunkan sejumlah parameter seperti nilai peroksidasi lipid dan pertumbuhan mikroba ketika ditambahkan ke bakso puyuh sebagai antioksidan. Aktivitas ini sebanding dengan *butylated hydroxyanisole* (BHA) sebagai antioksidan buatan yang biasanya digunakan pada produk makanan (Ikhlās, Huda, & Ismail, 2019).

Antioksidan buatan menimbulkan efek merugikan pada manusia, perdarahan serius pada rongga peritoneum dan pleura terlihat setelah pemberian *butylated hydroxytoluene* (BHT) dengan makanan pada tikus. Penyakit ini juga menyebabkan perdarahan pada organ lain seperti epididimis, testis, dan pankreas. BHA yang dihasilkan inilah salah satu alasan penting untuk memperkenalkan antioksidan alami, seperti ekstrak yang diperoleh dari *C. caudatus*, yang dapat mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek samping bila digunakan dalam industri makanan. Banyak konstituen bioaktif yang diisolasi dari daun dan akar *C. caudatus*, terutama flavonoid, asam fenolik, vitamin, mineral dan fenilpropanoid yang bertanggung jawab atas banyak aktivitas farmakologi yang dikaitkan dengan daun atau ekstrak *C.*

*caudatus* segar. Aktivitas anti-diabetes, antihipertensi, antimikroba, anti-osteoporosis, dan anti-inflamasi terbukti dalam studi klinis, in vitro, dan in vivo (Cheng, dkk., 2019; Javadi, dkk., 2020; Mohamed, dkk., 2021, Ajaykumar, 2022, Loh & Hadira, 2019, Rasdi, dkk, 2020). Selain itu, senyawa bioaktif yang diisolasi dalam banyak penelitian fitokimia dikaitkan dengan aktivitas farmakologis tersebut (Mustafa, et al., 2020, Abas, 2019, Shui, Leong, Wong, 2018). Tinjauan ini secara komprehensif merangkum unsur fitokimia, aktivitas etnofarmakologis dan farmakologis untuk *C. caudatus*.

### **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah literature review. Yaitu sebuah pencarian literatur baik internasional maupun nasional yang dilakukan dengan menggunakan database EBSCO, ScienceDirect, dan Proquest. Pada tahap awal pencarian artikel jurnal diperoleh 21.939 artikel dari 2017 sampai 2023 menggunakan kata kunci "Cosmos Caudatus", "Farmakologi".

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

*Cosmos caudatus* Kunth adalah ramuan aromatik tahunan berumur pendek, dari keluarga Compositae. Tingginya antara 0,5–2 m, daun hampir tidak berbulu, beruas-ruas dan sedikit tripinnatisek, petiolate, panjang sekitar 5 sampai 15 cm, lanset, dan puncaknya berbentuk apikal. Warna achenes coklat tua atau hitam, panjang 0,75–1,5 cm (Dassanayake & Fosberg, 2019). Sub perdu biasanya ditemukan secara individu atau berkelompok, bunga bertangkai sepanjang tangkai bunga pada kepala bantu, berwarna merah jambu, merah, kuning atau putih kuntum bunga (Hassan & Mahmood, 2020). Pohon *Cosmos caudatus* tidak membutuhkan tanah yang subur atau pupuk untuk tumbuh, tanah yang memiliki drainase yang baik, kelembapan, sinar matahari, dan suhu 50-55°C sudah cukup untuk pertumbuhan normal, jika ditambahkan pupuk akan tumbuh lebih besar tetapi bunganya sedikit (Taylor, 2019). Memungut tunas-tunas muda dalam delapan minggu penanaman akan menghasilkan lebih banyak cabang dan membuat pohon tumbuh lebih tinggi, namun pada saat yang sama menunda proses pembungaan (Hassan & Mahmood, 2020).

*Cosmos caudatus* Kunth memiliki sembilan sinonim yang digunakan dalam referensi dan ensiklopedia botani; Spesimen pertama yang disimpan untuk *C. caudatus* berada di herbarium Kuba pada bulan Maret 1801 oleh Humboldt dan Bonpland. Publikasi pertama untuk spesies ini dilakukan pada tanggal 26 Oktober 1818 oleh Humboldt, Bonpland dan Kunth, dan spesies ini terkadang diberi nama sesuai inisialnya, *Cosmos caudatus* H.B.K. Publikasi ini dibuat di jurnal *Nova Genera et species Plantarum*. Banyak nama daerah di berbagai negara yang digunakan untuk *C. caudatus* Kunth, hal ini dapat dianggap sebagai tanda meluasnya penggunaan ramuan ini dan keyakinan yang mengakar akan manfaatnya.

Asal usul *C. caudatus* berasal dari Amerika Latin yaitu; Hindia Barat (terdiri dari Bahama, Kuba, Jamaika, Haiti, Republik Dominika, Puerto Riko, Kepulauan Virgin Amerika Serikat, Kepulauan Leeward, dan Kepulauan Windward), Amerika Tengah (terdiri dari Belize, Kosta Rika, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nikaragua, dan Panama), selain Florida - USA<sup>3</sup>, Meksiko dan Brasil. *C. caudatus* telah mencapai Asia melalui Filipina, oleh orang-orang Spanyol pada paruh pertama abad kesembilan belas, ketika mereka menggunakannya sebagai sayuran selama perjalanan laut yang panjang dari Eropa. Diperkirakan juga telah mencapai Filipina langsung dari Meksiko sebagai tanaman hias. Berbeda dengan orang Eropa, orang Malaysia dan Jawa menerima *C. caudatus* sebagai tanaman potheb, bayam dan sebagai obat; Daun, batang, dan bunganya dimasak dan digunakan sebagai bumbu masakan. Di sisi lain, sebagian besar orang Eropa menanam *C. caudatus* di kebun sebagai tanaman hias, dan mereka tidak menerimanya sebagai makanan karena rasanya yang menyengat (Burkill, 2022; Ridley, 2021; Copeland, 2020). Negara-negara Afrika Timur juga telah melakukan naturalisasi *C. caudatus* seperti Madagaskar, Mauritius, dan Uganda dari Amerika Latin.

*C. caudatus* asli dan eksotik telah digunakan untuk banyak kegunaan tradisional. Melchert (2019) dan Haneilt (2020) mengklasifikasikan *C. caudatus* selain dua spesies *Cosmos* lainnya sebagai tumbuhan kurus di Hindia Barat dan Amerika Tengah. *C. caudatus* dikategorikan sebagai tanaman pekarangan dan dipindahkan ke negara-negara Eropa untuk keperluan hias, karena warna kuntumnya yang menarik (Taylor, 2022). Dalam aspek pertanian, *C. caudatus* digunakan di Asia Tenggara sebagai tanaman penutup tanah untuk mulsa kebun dan sebagai pupuk hijau, selain sebagai tanaman penghasil minyak esensial (Jansen et al., 2021). *C. caudatus* juga digunakan secara tradisional untuk luka bakar karena sifat antimikrobanya, terlebih lagi digunakan untuk mengatasi ketegangan dan kejang otot (Quattrocchi, 2019). Di Filipina, masyarakat setempat menginkubasi padi dengan daun *C. caudatus* untuk menyiapkan ragi (Gibbs & Agcaoili, 2019). Di Malaysia dan Indonesia, *C. caudatus* mempunyai kegunaan tradisional yang lebih luas dan ruang yang lebih besar di meja makan. Disantap dengan nasi dan ikan bakar, mentah dengan salad, dan dicocol dengan saus ikan teri, saus sambal terasi, dan saus udang yang difermentasi. Mereka percaya minyak ini memiliki sifat anti-penuaan; Oleh karena itu, masyarakat adat menyebutnya "awet muda" yang artinya "awet muda". Yang terpenting, orang Melayu dan Jawa menggunakan daunnya untuk melancarkan sirkulasi darah, menguatkan tulang, dan karena minyak atsirinya, daun ini digunakan untuk menghilangkan bau mulut. Juga ditanam di taman sebagai penghias dan penyeegar udara (Hassan & Mahmood, 2020). Masyarakat lokal Malaysia dan Indonesia percaya bahwa *C. caudatus* memiliki sifat antimikroba sehingga mereka menggunakannya untuk penyakit bakteri dan jamur pada manusia dan tanaman

(Bodeker, Shekar, & Salleh, 2019). Selain itu, sebagai tanaman pangan, pohon *C. caudatus* digunakan untuk menangkap jerami (Burkill, 2019).

Beberapa kegunaan tradisional lainnya telah disebutkan untuk *C. caudatus* dalam studi farmakologi dan fitokimia, namun kami tidak dapat memverifikasinya dari sumber primer. Pemanfaatan tradisional tersebut di atas perlu dipelajari secara sistematis dan didokumentasikan secara ilmiah. Dalam tinjauan ini, kami mempelajari pengalaman Malaysia dalam menemukan dan mengembangkan unsur bioaktif baru yang diekstraksi dari tanaman obat. Malaysia memiliki lebih dari 12.000 spesies tumbuhan, dimana sekitar 1.300 spesies obat, hingga tahun 1996 hanya 100 spesies yang dipelajari dan didokumentasikan. Hal ini dicapai melalui program penelitian etnomedisinal, yang diadopsi oleh kementerian pembangunan industri, bekerja sama dengan universitas negeri Malaysia. Program ini mempekerjakan tim ahli etnobotani dan dokter, mereka dikirim ke dukun di desa asalnya, untuk mengamati bagian tanaman yang digunakan, cara pengobatan, dan pendekatan yang diterapkan oleh dukun, dan melaporkan informasi yang dikumpulkan ke pusat penelitian yang bertanggung jawab. menemukan senyawa aktif secara farmakologis dan mekanisme kerjanya (Rozhon, 2019).

Studi yang dilakukan pada *C. caudatus* telah mengungkapkan berbagai macam fitokimia. Fitokimia dalam *C. caudatus* meliputi asam fenolik, flavonoid, tanin, karotenoid, terpen, saponin, seskuiterpen lakton, sterol dan fenilpropanoid. Semua konstituen ini terutama tersedia di daun dan batang, hanya fenilpropanoid yang diekstraksi dari akar

### **Polifenol**

Polifenol merupakan antioksidan paling melimpah dalam sayuran dan tanaman yang dapat dimakan. Lebih dari 8000 senyawa termasuk dalam polifenol dengan cincin aromatik dan satu atau lebih gugus hidroksil. Fenolik menyumbang 4,42% dari total metabolit primer dan sekunder pada *C. caudatus* (Sharifuldin, 2019). Mereka memainkan peran penting dalam mencegah stres oksidatif dan penyakit degeneratif melalui aktivitas antioksidan sebagai metabolit sekunder. Polifenol dibagi menjadi beberapa kelas sebagai berikut; asam fenolik, flavonoid, tanin, stilben, hidroksitirosol, diferuloilmetana serta lignan dan lignin (Han, Shen, & Lou, 2019). Mereka merupakan sepertiga dari sumber makanan polifenol, dan diklasifikasikan menjadi dua subkelas; asam hidroksisinamat dan turunan asam hidroksibenzoat (Heleno et al., 2020). Semua asam fenolik yang disaring di *C. caudatus* terkini, berasal dari subkelas asam hidroksisinamat. Shui, Leong, dan Wong (2019) mengisolasi asam klorogenik, neoklorogenik, kriptoklorogenik dalam fraksi aseton berair dan etanol berair *C. caudatus*. Esterifikasi asam caffeic dengan

asam klorogenat menghasilkan tiga isomer asam caffeoylquinic, yaitu asam klorogenat, neoklorogenik, dan kriptoklorogenat. Pada ekstrak tumbuhan, biasanya campuran isomer asam klorogenat "cis" dan "trans" dihasilkan karena terjadi isomerisasi otomatis selama proses ekstraksi. Campuran turunan asam *caffeoylquinic* yang diisolasi dari beberapa spesies famili Compositae seperti *C. caudatus* telah dikenal sebagai "coffeetannins" (Morishita & Ohnishi, 2020). Koptanin tersedia dalam jumlah besar di 18 tanaman obat (termasuk *C. caudatus*) dari 24 tanaman yang diuji oleh Andarwulan dkk. (2019). Asam klorogenat dan isomernya dihidrolisis oleh flora usus menjadi asam *caffeic* dan *quinic*; Namun, ketiga senyawa yang disebutkan di atas diserap dengan baik oleh saluran pencernaan manusia.

### **Flavonoids**

Kromatografi kolom dan cair digunakan untuk mengisolasi kuersetin dan enam turunan glikosilasinya dari ekstrak *C. caudatus*. *Quercetin* merupakan senyawa heterosiklik yang tidak larut dalam air sehingga difraksinasi dengan etil asetat dari ekstrak metanol (Abas, Lajis, & Kalsom, 2019). Berbeda dengan glikosidanya, quercetin berbentuk bubuk kristal kuning, sedangkan glikosida berbentuk padatan amorf berwarna kuning. Kehadiran gugus dihidroksi pada cincin B meningkatkan aktivitas pemulungan kuersetin, karena peningkatan kerapatan elektron dan menstabilkan zat antara radikal (Shahidi & Nacz, 2020). superoksida yang dihasilkan oleh NADPH oksidase maka, menonaktifkan oksida nitrat. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan akibatnya menurunkan tekanan darah (Menendez et al., 2021). Dua heksamer katekin, (+) katekin, dan kuersetin deoksil-heksosa dikarakterisasi pada *C. caudatus* menggunakan HPLC-ESI-MS (Shui, Leong, & Wong, 2019). Katekin adalah bubuk padat tidak berwarna, dari kelompok flavonoid theflavan-3-ol, biasanya ada sebagai anoligomer seperti dua heksamer yang ditemukan oleh Shui, Leong, dan Wong (2019) atau ada bersama dengan senyawa flavan-3-ol lainnya seperti epikatekin, epigalokatekin galat, dan epikatekin galat. Ia tersedia di alam sebagian besar dalam bentuk (+) katekin, seperti halnya pada *C. caudatus*, namun pada beberapa tumbuhan, ia terdapat dalam bentuk campuran rasemat ( $\pm$ ) katekin.

Kedua enansiomer tersebut memiliki aktivitas antioksidan, NMR, waktu retensi HPLC dan nilai Rf yang sama (Duke et al., 2019). (+) katekin diserap dari saluran pencernaan dan mudah diubah menjadi metabolitnya melalui konjugasi dan metilasi, sehingga efek biologis seperti penghambatan adhesi monosit bukan disebabkan oleh katekin itu sendiri, tetapi karena metabolitnya (Baba et al, 2021). Walaupun terdapat kesamaan struktur kuersetin dan katekin, namun karena kuersetin mempunyai struktur planar dan katekin tidak, maka terdapat perbedaan aktivitas biologisnya (Menendez et al., 2021).

### **KESIMPULAN**

*Cosmos caudatus* berasal dari Amerika Latin dan dibudidayakan di Eropa, Afrika dan Asia tropis dan subtropis, dengan berbagai kegunaan sebagai tanaman hias, makanan, dan obat, serta sejumlah besar sinonim dan nama daerah. Di Asia Tenggara, *C. caudatus* dimakan mentah dalam salad dan dimasak sebagai makanan, selain digunakan secara tradisional untuk luka bakar, untuk menguatkan tulang, dan sebagai antipenuaan. Ini juga digunakan untuk menangkap jerami dan sebagai pupuk alami.

Kami mempelajari pengalaman Malaysia yang diwakili oleh program penelitian etnomedisinal dan mengambil makalah yang tidak dipublikasikan, M.Sc. dan Ph.D. disertasi untuk mempelajari sifat fitokimia, farmakologi dan etnofarmakologis *C. caudatus*. Hasilnya bermanfaat untuk memvalidasi penggunaannya di banyak bidang seperti pertanian, nutrisi, pengobatan, dan untuk mengoptimalkan teknik ekstraksi. Senyawa *Cosmos caudatus* berasal dari golongan kimia yang berbeda yaitu; polifenol, karotenoid, terpen, saponin, sterol, karbohidrat dan minyak atsiri. Laporan farmakologis menunjukkan bahwa *C. Caudatus* memiliki aktivitas antihipertensi, antidiabetes, antimikroba, antihiperlipidemia, antikanker, antioksidan dan antiosteoporotik. Karena sebagian besar penelitian ini tidak mengungkapkan senyawa yang bertanggung jawab atas tindakan tersebut, kami menunjukkan sejumlah fitokimia yang dapat diekstraksi dari ekstrak/fraksi efektif yang sama dan memiliki potensi untuk aktivitas masing-masing.

Diperlukan penelitian lain di berbagai bidang yang belum diteliti seperti neurologis, depresi, alergi dan imunitas. Mekanisme kerja aktivitas farmakologi *C. caudatus* belum diklarifikasi secara pasti, dan aktivitas sinergis antar konstituen penting untuk mengungkapkan manfaat penuh ramuan obat ini. Saponin, terpen, dan alkaloid adalah senyawa organik di antara banyak unsur lain dalam *C. caudatus* dan terdapat kebutuhan mendesak untuk mengkarakterisasi dan menyaring strukturnya. Untuk menjelaskan profil toksisitas secara lengkap, penelitian tambahan diperlukan untuk memastikan keamanan dan efek samping yang diharapkan dari penggunaan *C. caudatus*. Namun, perjalanan *C. caudatus* antar hidangan salad masih panjang untuk mencapai formulasi obat.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Anderson, D.P., dan A.K. Siwicki. 2020. Basic Haematology and Serology for Fish Health Programs. Paper Presented in Second Symposium on Disease in Asian Aquaculture. Aquatic Animal Health and The Environment. Phuket, Thailand.
- Aryani S.S., S.D. Widhyari dan R.D. Natalia. 2019. Jumlah eritrosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin ayam pedaging umur 6 minggu dengan pakan tambahan. Jurnal kedokteran hewan. 4(2): 44--53.

- Badan Pusat Statistik, 2020. Populasi Unggas. Dinas Pertanian Bidang Peternakan, Kabupaten Tanah Datar.
- Baumann, E., G. Stoya, A. Volkner, and W. Richt. 2020. Hemolysis of Human Erythrocytes with Saponin Affects The Membrane Structure. Institut fur Anatomic I, Klinikums der FriedrichSchiller-Universitat. Teichgraben, Jena, Germany.
- Dalimunthe, A. 2019. Interaksi Sambiloto (*Andrographis paniculata*). Departemen Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Dewi, S., Ulya, N., Argo, B. 2018. Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak *Pleurotus ostreatus*. *Jurnal Rona Teknik Pertanian*. 11(1): 19--25.
- Desmawati. 2019. Sistem Hematologi dan Imunologi. Edited by D. Juliastuti. Penerbit in Media. Jakarta
- Dharmawan, N.S. 2022 . Pengantar Patologi Klinik Veteriner Hematologi Klinik. Penerbit Universitas Udayana. Denpasar.
- Dienye, H. E. and O. K. Olumuji. 2019. Growth performance and haematological responses of african mud catfish *clarias gariepinus* fed dietary levels of moringa oleifera leaf meal. *Journal of Agricultural Science*. 2 (2): 79--88.
- Guyton, A.C. dan J.E. Hall 2016. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-11. Penerbit Buku Kedokteran ECG. Jakarta.
- Kardinan, A. 2019. Meniran Penambah Daya Tahan Tubuh Alami. Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Kardono, L.B.S., N. Artanti, I.D. Dewiyanti, and T. Basuki. 2019. Selected Indonesian Medicinal Plants: Monographs and Descriptions. 1st Edition. PT Gramedia Widiasarana. Jakarta.
- Kinanti. 2021. Fisiologi dan Biokimia Darah. WIMI. Jakarta.
- Krista, B. dan Bagus. 2019. Jago Bisnis dan Beternak Ayam Kampung. PT Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Kusnadi, E. 2018. Pengaruh temperatur kandang terhadap konsumsi ransum dan komponen darah ayam broiler. *Jurnal Indonesia Tropical Animal Agriculture*. 33 (3): 197--202.
- Lim, Y.K., A. Jenner, A.B Ali, Y. Wang, S. Hsu, and S.M Chong. 2020. Haptoglobin reduces renal oxidative DNA and tissue damage during phenylhydrazine-induced hemolysis.
- Lovita, A.N.D, dan D.R. Indriati. 2019. Effect of Vitamin E on maternal hemoglobin levels pregnant rats ( *Rattus norvegicus*) exposed to subacute cigarette smoke. *Majalah Kesesahatan FKUB*, 12 (1): 60- -68.
- Moshawih, S., M. Cheema., Z. Ibraheem., and N. Tailan. 2019. *Cosmos caudatus* extract/fractions reduce smooth muscle cells migration and invasion in vitro: A potential benefit of suppressing atherosclerosis. *Porto Biomedical Journal*. 2(6): 293--300.

- Nielsen, M.J, and S.K Moestrup. 2019. Receptor targeting of hemoglobin mediated by the haptoglobins: roles beyond heme scavenging.
- Praseno, K., dan Yuniwanti. 2020. Biologi Aves. Undip Press. Semarang.
- Radman, H., Y. Kamisah., and H. Qodriyah. 2019. The effect of Ulam Raja (*Cosmos caudatus*) on drugmetabolizing enzymes, lipid peroxidation and antioxidant status in mice liver. Journal of Pharmacology, faculty of medicine, Universitas Kebangsaan Malaysia.Int.J. PharmTech Res. 6(4): 1213--1225.
- Royani, J.I., D. Hardianto, dan S. Wahyuni. 2019. Analisa kandungan Andrographolide pada tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dari 12 lokasi di Pulau Jawa. Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia. 1 (1): 23--29.
- Samour, J. 2019. Diagnostic Value of Hematology in Clinical Avian Medicine. Volume II. Harrison GJ, Lightfoot TL. Spix Publishing, Florida.
- Sarikahya, N., A. Nalbantsoy., H. Top., dan S. Kirmizigul. 2018. Immunomodulatory, hemolytic and cytotoxic activity potentials of triterpenoid saponins from eight *Cephalaria* species. Journal Phytomedicine. 38(2): 135--144.
- Schalm, O. W., N. C. Jain, and E. J. Carroll. 2020. Veterinity Haematology. 6th edition. Lea & Fabiger, Philadelphia. USA.
- Soeharsono L, E. Andriani, Hermawan, K.A Kamil dan A. Musawwir. 2020. Fisiologi Ternak Fenomena dan Nomena Dasar, Fungsi dan Interaksi Organ pada Hewan. Widya Padjadjaran. Bandung.
- Sturkie, P.D. 2020. Avian Physiology. 5th Edition. Springer Verlag. New York.
- Sundryono, A. 2019. Uji aktivitas senyawa flavonoid total dari *Gynura segetum* (Lour) terhadap peningkatan eritrosit dan penurunan leukosit pada mencit (*Mus musculus*). Jurnal Exacta. 9 (2): 8- -16.
- Tantalo. S. 2019. Perbandingan performans dua strain broiler yang mengonsumsi Air Kunyit. Jurnal Ilmiah Peternakan 12(3): 102--105.
- Wahyuni, F. 2019. Profil Darah (Eritrosit, Hemoglobin, dan Hematokrit) Broiler Jantan yang Diberi *Echinacea purpurea* (radix) sebagai Imunomodulator dengan Dosis yang Berbeda. Skripsi. Fakultas Pertanian. Universitas Lampung. Lampung.
- Wijayanti, D., E. T. Setiatin, dan E. Kurnianto. 2019. Efek ekstrak daun Binahong (*Anredera cordifolia* (ten) steenis) terhadap profil darah merah pada marmut (*Cavia cobaya*). Jurnal Sains Veteriner. 34 (1): 75--83.