

AKTIVITAS KARDIOTONIK PADA 15 TANAMAN

Hazna Putri Salsabilla, Nyi Mekar Saptarini, Sri Adi Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor 45363

Telepon: (022) 7796200, Faksimile: (022) 7796200

Email: haznaputri53@gmail.com

Diserahkan 23/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Obat kardiotonik seperti glikosida jantung merupakan obat yang dapat meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung dan digunakan untuk mengobati gagal jantung kongestif. Pada review artikel ini dibahas 15 tanaman yang memiliki aktivitas kardiotonik. Tanaman tersebut adalah *Antiaris toxicaria* Lesch., *Aloe barbadensis* Mill., *Aquilaria agallocha* Roxb., *Bougainvillea glabra* Choisy, *Cassia tora* L., *Corchorus aestuans* L., *Haldinia cordifolia* Roxb., *Lagenaria siceraria* (Molina) Standl., *Moringa oleifera* Lam., *Nerium oleander* L., *Paederia foetida* L., *Pterocarpus marsupium* Roxb., *Saussurea lappa* L., *Vitex negundo* L., dan *Xylocarpus granatum* J. Koenig. Kelima belas tersebut diekstraksi dengan pelarut yang berbeda kemudian diujikan kepada hewan coba. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 15 tanaman tersebut memiliki aktivitas kardiotonik yang baik dengan meningkatkan kontraksi otot jantung sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam pengobatan gagal jantung kongestif.

Kata kunci: kardiotonik, jantung, tanaman obat.

ABSTRACT

Cardiotonic drugs such as cardiac glycosides are drugs that can increase the contraction of the heart muscle and are used to cure congestive heart failure. This review article discuss about 15 plants that have cardiotonic activity. These plants are *Antiaris toxicaria* Lesch., *Aloe barbadensis* Mill., *Aquilaria agallocha* Roxb., *Bougainvillea glabra* Choisy, *Cassia tora* L., *Corchorus aestuans* L., *Haldinia cordifolia* Roxb., *Lagenaria siceraria* (Molina) Standl., *Moringa oleifera* Lam., *Nerium oleander* L., *Paederia foetida* L., *Pterocarpus marsupium* Roxb., *Saussurea lappa* L., *Vitex negundo* L., and *Xylocarpus granatum* J. Koenig. These fifteen plants were extracted with different solvents and then tested on experimental animals. The results showed that 15 of these plants had good cardiotonic activity by increasing contraction of the heart muscle that could be used in the treatment of congestive heart failure.

Keywords: cardiotonic, heart, herbal medicine

PENDAHULUAN

Terapi inotropik untuk meningkatkan fungsi kontraktile jantung merupakan komponen signifikan dari manajemen gagal jantung dalam 15 tahun terakhir (Shin, *et al.*, 2001; Hauptman, *et al.*, 2006). Obat kardiotonik seperti glikosida

jantung, simpatomimetik, atau lainnya memiliki efek penguatan pada jantung dengan meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung, meningkatkan curah jantung, dan mempertahankan sirkulasi yang efektif (Koshy, *et al.*, 2016). Peningkatan kontraksi otot jantung

mengakibatkan peningkatan aliran darah ke semua jaringan tubuh. Obat kardiotonik memiliki efek inotropik positif dengan meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung. Ketika kekuatan kontraksi otot jantung meningkat, volume darah yang meninggalkan ventrikel kiri pada setiap kontraksi meningkat, maka curah jantung juga meningkat (Subhash, *et al.*, 2015).

Glikosida jantung dan katekolamin telah digunakan sebagai agen terapi dalam pengobatan gagal jantung kongestif. Glikosida jantung adalah senyawa yang mengikat dan menghambat Na^+/K^+ -ATPase (Prassas dan Diamandis, 2008). Digoksin dan digitoksin adalah glikosida yang paling dikenal untuk memperkuat difusi jantung dan mengatur irama jantung (Navarro, *et al.*, 2000; Pérez-Bermúdez, *et al.*, 2010; Sharma dan Purkait, 2012). Glikosida dan katekolamin menghambat Na^+/K^+ -ATPase, menyebabkan peningkatan konsentrasi natrium intraseluler yang mengarah pada akumulasi kalsium intraseluler dan menciptakan efek inotropik positif (Xie dan Askari 2002, Mohammadi, *et al.*, 2003, López-Lázaro, 2007, Kuate *et al.*, 2008, Wu *et al.*, 2012).

Terapi dengan glikosida jantung dan katekolamin efektif dalam menjaga stabilitas hemodinamik. Limitasi penggunaan glikosida jantung adalah indeks terapi sempit (0,5-2,5 ng/mL untuk digoksin dan 10-35 ng/mL untuk digitoksin). Karena memiliki *therapeutic window* yang sempit, toksisitas glikosida jantung menjadi masalah (Cheng, *et al.*, 2009).

Katekolamin sintetis telah dilaporkan menyebabkan stres oksidatif parah pada miokardium melalui pembentukan radikal bebas. Penelitian dilakukan untuk mengembangkan dan menstandarisasi obat kardiotonik baru, terutama yang berasal dari herbal (Stephen and Aaron, 2002). Pertimbangan pemilihan obat herbal ditinjau dari keamanan dan efek samping yang lebih rendah. *Review artikel* ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai tanaman yang terbukti memiliki aktivitas kardiotonik.

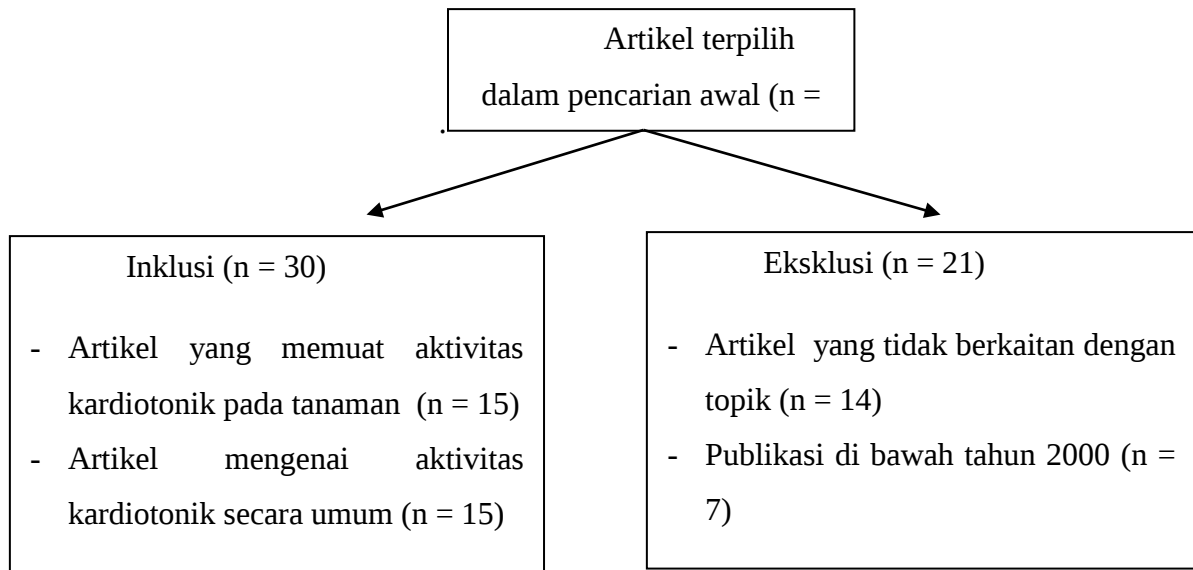
METODE

Pencarian dan Strategi Pencarian

Data didapatkan dengan penelusuran dari berbagai sumber seperti PubMed, ResearchGate, Google Scholar, ScienceDirect, dan Semantic Scholar. Pencarian menggunakan kata kunci “*cardiotonic activity of plant*”, “*cardiotonic effect in plant*”, dan “*inotropic and chronotropic effect in plant*”.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kemudian artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu artikel yang berkaitan dengan aktivitas kardiotonik dan tanaman yang terbukti memiliki aktivitas tersebut. Sedangkan artikel yang tidak membahas topik-topik di atas, artikel yang tidak secara jelas membuktikan aktivitas kardiotonik pada tanaman uji, dan artikel dengan publikasi di bawah tahun 2000 dieklusi dari kriteria literatur (Gambar 1).



Gambar 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

TANAMAN YANG MEMILIKI AKTIVITAS KARDIOTONIK

Beberapa herbal diklaim memiliki aktivitas kardiotonik, namun belum ada bukti ilmiah dan eksperimental untuk membuktikannya. Berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui aktivitas kardiotonik pada tanaman serta mengembangkan obat kardiotonik baru yang berasal dari herbal (Stephen dan Aaron, 2002). Berdasarkan hasil studi literatur, diperoleh 15 tanaman yang telah teruji aktivitas kardiotoniknya (Tabel 1). Teknik yang paling banyak digunakan dalam pengujian aktivitas kardiotonik adalah IFHP (*Isolated Frog Heart Perfusion*). Katak yang digunakan dalam pengujian adalah katak spesies *Rana tigris*. Burggren dan Warburton (2007) menjelaskan beberapa keuntungan penggunaan amfibi seperti katak sebagai hewan uji, yaitu memiliki toleransi terhadap suhu dan oksigen karena katak merupakan hewan poikiloterm, perawatan yang mudah, dan memiliki kemiripan dengan mamalia.

Teknik IFHP (*Isolated Frog Heart Perfusion*) dilakukan pada jantung katak normal dan hipodinamik. Jantung katak normal diberikan *ringer solution* yang mengandung NaCl 110 mmol, KCl 1,9 mmol, CaCl₂ 1,1 mmol, NaHCO₃ 2,4 mmol, glukosa 11,1 mmol, dan NaH₂PO₄ 0,06 mmol (Burra, *et al.*, 2015). Jantung katak hipodinamik diberikan *calcium-free ringer solution* atau *hypo dynamic ringer solution half Ca²⁺* yang mengandung NaCl 6,5 gm, KCl 0,14 gm, CaCl₂ 0,03 gm, NaHCO₃ 0,2 gm, glukosa 2 gm, dan aquadest 1000 mL (Veldandi, *et al.*, 2013). Aktivitas kardiotonik pada jantung katak normal dan hipodinamik direkam dengan memperhatikan kontraksi jantung basal pada *kymograph* setelah pemberian digoksin (standar) dan ekstrak dengan variasi dosis (Rashmika and Manish, 2012). Parameter yang diteliti meliputi kekuatan kontraksi, denyut jantung dan curah jantung (Rao, *et al.*, 2013). Aktivitas ekstrak uji dibandingkan dengan digoksin sebagai obat kardiotonik yang meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung dan mengatur irama

jantung (Shed, *et al.*, 2013; Navarro, *et al.*, 2000).

Dari kelima belas tanaman tersebut, terdapat 5 tanaman yang diujikan pada hewan uji selain katak. *Antiaris toxicaria* Lesch. dan *Nerium oleander* L. diujikan pada jantung mencit (Shi, *et al.*, 2010, Adome, *et al.*, 2013). *Aquilaria agallocha* Roxb. dan *Saussurea lappa* L. diujikan pada jantung kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) menggunakan teknik Langendorff's dengan pemberian larutan Krebs-Henseleit yang terdiri atas NaCl 118 mM, KCl 4,7mM, MgCl₂ 0,5mM, NaHCO₃ 25 mM, NaH₂PO₄ 1 mM, glukosa 10 mM, CaCl₂ 2,2mM (pH 7,3) (Shed, *et al.*, 2013, Akhtar, *et al.*, 2013). *Cassia tora* L. diujikan pada jantung ayam (Koshy, *et al.*, 2018).

Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi tanaman adalah aquadest, etanol, dan metanol. Aquadest melarutkan senyawa alkaloid dan efektif untuk mengekstraksi glikosida. Metanol

dan etanol dapat melarutkan senyawa polar, seperti gula, asam amino, dan senyawa glikosida. Etanol efektif untuk mengekstraksi sterol, flavonoid, fenolik, dan alkaloid (Widyawati, *et al.*, 2014). Pada penelitian Burra, *et al.*, (2015), digunakan dua pelarut, yaitu etanol dan metanol. Hasil pengujian menunjukkan ekstrak dengan kedua pelarut memiliki aktivitas kardiotonik yang baik pada jantung katak. Metode ekstraksi berupa maserasi dan soxhletasi. Proses ekstraksi dengan air membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan pelarut lain. Pada penelitian Rao, *et al.*, (2013), dilakukan ekstraksi terhadap bunga *Bougainvillea glabra* Choisy menggunakan pelarut air dengan metode maserasi selama 7 hari.

Hasil penelusuran pustaka mengenai tanaman yang telah duji aktivitas kardiotoniknya dinyatakan dalam Tabel 1

Tabel 1. Hasil Pengujian Aktivitas Kardiotonik pada Tanaman

No	Bagian Tumbuhan	Pelarut Ekstrak	Hasil Penelitian	Referensi
1	Akar <i>Saussurea lappa</i> L.	Metanol	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif yang signifikan (P <0,01) pada dosis 0,5, 2,5 dan 5µg serta efek inotropik negatif pada dosis 10 dan 100µg. Aktivitas tersebut diberikan oleh flavonoid, seskuiterpen lakton, <i>Calcium Channel Blocker</i> , dan konstituen kolinergik.	Akhtar, <i>et al.</i> , 2013
2	Buah <i>Corchorus aestuans</i> L.	Metanol	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif dan kronotropik negatif yang teramati pada dosis 0,4 mg. Dibandingkan dengan digoksin, ekstrak uji menunjukkan indeks terapi yang luas.	Rashmika dan Manish, 2012
3	Buah <i>Lagenaria scieraria</i> (Molina) Standl.	Air	Ekstrak memiliki aktivitas kardiotonik inotropik positif dan kronotropik negatif pada jantung katak hipodinamik. Larutan uji filtrat murni (LS1) pada dosis 0,1, 0,2, dan 0,3 mL menunjukkan respons yang signifikan dibandingkan dengan larutan uji lainnya.	Veldandi, <i>et al.</i> , 2013
4	Bunga <i>Bougainvillea glabra</i> Choisy	Air	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif dan kronotropik positif pada jantung katak normal dan hipodinamik. Peningkatan aktivitas sebanding dengan peningkatan dosis ekstrak (1,	Rao, <i>et al.</i> , 2013.

			10, 100 mg).	
5	Daun <i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Air suling (Infus)	Ekstrak memiliki aktivitas kardiotonik inotropik positif pada jantung katak hipodinamik dengan onset yang cepat. Sampel murni (AV1) pada dosis 0,1, 0,2, dan 0,3 mL menunjukkan respons yang lebih baik dibandingkan dengan larutan hasil pengenceran.	Dholi, <i>et al.</i> , 2018
6	Daun <i>Cassia tora</i> L.	Air	Ekstrak meningkatkan kekuatan kontraksi yang signifikan dibandingkan dengan respons normal pada jantung hipodinamik. Ekstrak ini efektif pada gagal jantung dan secara signifikan meningkatkan kadar Ca^{2+} sitosolik mirip dengan digoksin.	Koshy, <i>et al.</i> , 2018
7	Daun <i>Moringa oleifera</i> Lam.	Metanol	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif dan efek kronotropik negatif. Efek terapi terjadi pada dosis 1-4 mg dan menunjukkan indeks terapi yang luas.	Rajendar, <i>et al.</i> , 2017
8	Daun <i>Nerium oleander</i> L.	Etanol	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif pada dosis 100 mg dan kronotropik positif pada dosis 0,01mg/mL (27/menit), 0,02mg/mL (29/menit), 0,1mg/mL (31/menit), 0,2mg/mL (35/menit), 2mg/mL (36/menit), 20 mg/mL (38/menit), dan 100mg/mL (41/menit).	Adome, <i>et al.</i> , 2013
9	Daun <i>Paederia foetida</i> L.	Etanol dan Aqueous Metanol	Ekstrak etanol dan hidro-alkohol menghasilkan aktivitas inotropik positif dan kronotropik negatif. Nilai Na^+/K^+ ATPase ekstrak etanol ($1,004 \pm 0,086$ μ mol P/min/mg protein) dan hidro-alkohol ($1,109 \pm 0,032$ μ mol P/min/mg protein) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol ($1,382 \pm 0,035$ μ mol P/min/mg protein). Nilai Mg^{2+} ATPase ekstrak etanol ($3,255 \pm 0,180$ μ mol P/min/mg protein) dan hidro-alkohol ($3,142 \pm 0,233$ μ mol P/min/mg protein) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol ($4,005 \pm 0,187$ μ mol P/min/mg protein). Nilai Ca^{2+} ATPase ekstrak etanol ($1,109 \pm 0,024$ μ mol P/min/mg protein) dan hidro-alkohol ($1,477 \pm 0,092$ μ mol P/min/mg protein) lebih besar dibandingkan dengan kontrol ($0,876 \pm 0,044$ μ mol P/min/mg protein).	Burra, <i>et al.</i> , 2015
10	Daun <i>Vitex negundo</i> L.	Air	Ekstrak memiliki aktivitas kardiotonik yang sangat baik dengan indeks terapi yang luas dibandingkan dengan digoksin. Terjadi efek inotropik positif dan kronotropik negatif pada dosis 0,4 mg.	Pai, <i>et al.</i> , 2009
11	Kulit kayu <i>Antiaris toxicaria</i> Lesch.	Etanol	Ekstrak mengandung glikosida jantung (antiarosides A-I dan antiarotoksinin A) yang memiliki aktivitas inotropik positif dan indeks keamanannya mirip dengan ouabain (inhibitor Na^+/K^+ ATPase).	Shi, <i>et al.</i> , 2010
12	Kulit kayu <i>Xylocarpus granatum</i> J. Koenig	Etanol	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif, melalui penghambatan pompa Na^+/K^+ ATPase. %inhibisi meningkat sesuai dosis, yaitu $35,20 \pm 4,96\%$ (2 mg), $40,10 \pm 1,27\%$ (20 mg), dan $56,74 \pm 3,01\%$ (200 mg).	Trilochana, <i>et al.</i> , 2013
13	Heartwood <i>Aquilaria agallocha</i>	Metanol	Ekstrak mengandung glikosida jantung yang memiliki aktivitas inotropik positif, kronotropik negatif, dan menurunkan aliran koroner pada	Shed, <i>et al.</i> , 2013

	Roxb.		dosis 2,5, 5, 10, 30, 100, dan 300 µg/mL. Aktivitas inotropik ekstrak dihambat oleh metoprolol dan verapamil, melibatkan reseptor β_1 -adrenergik dan saluran Ca^{2+} tipe-L.	
14	<i>Heartwood Haldinia Cordifolia</i> Roxb.	Air suling (Infus)	Ekstrak mengembalikan aktivitas jantung katak hipodinamik, yaitu meningkatkan kecepatan dan kekuatan kontraksi. Sampel murni (A1) menunjukkan respon yang lebih baik dibandingkan dengan sampel lain pada dosis 0,1, 0,2, dan 0,3 mL.	Dama, <i>et al.</i> , 2011
15	<i>Heartwood Pterocarpus marsupium</i> Roxb.	Air	Ekstrak memiliki aktivitas inotropik positif tiga kali lebih tinggi dibanding digoksin dan kronotropik negatif pada dosis 0,25 mg/mL dan 0,5 mg/mL. Digoksin memberikan efek gagal jantung pada dosis rendah (0,6 mL 0,25 mg/mL dan 0,4 mL 0,5 mg/mL). Ekstrak <i>Pterocarpus marsupium</i> memberikan efek gagal jantung pada dosis (0,8 mL 4 mg/mL).	Mohire, <i>et al.</i> , 2006

KESIMPULAN

Beberapa ekstrak tanaman memiliki aktivitas kardiotonik yang baik, berupa peningkatan kekuatan kontraksi pada jantung hewan uji, sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam pengobatan gagal jantung kongestif.

DAFTAR PUSTAKA

- Adome, R.O., Gachihi, J.W., Onegi, B., Tamale, J., and Apio, S.O. 2003. The Cardiotonic Effect of the Crude Ethanolic Extract of *Nerium oleander* in the Isolated Guinea Pig Hearts. *African Health Sciences*,3(2):77-82.
- Akhtar, M.S., Bashir, S., Malik, M.N.H., and Manzoor, R. 2013. Cardiotonic Activity of Methanolic Extract of *Saussurea lappa* Linn Roots. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*,26(6):1197-1201.
- Burggren, W.W., and Warburton, S. 2007. Amphibians as Animal Models for Laboratory Research in Physiology *ILAR Journal* 48(3):260-269.
- Burra, T., Bairi, R., and Kusuma, V.K. 2015. Evaluation of Cardiotonic and Cardioprotective Effects of *Paederia foetida*. *International Journal of Research in Pharmacology and Pharmacoterapeutics*,4(2):231-234.
- Cheng, F., Zhou, Y., Zou, K., and Wu, J. 2009. Studies on the Chemical Constituents of the Fruit of *Xylocarpus granatum*. *Zhong Yao Cai*,32(8):1220-1223.
- Dama, G.Y., Gore, M.S., Tare, H.L., Shende, V.S., Deore, S.R., and Bidkar, J.S. 2011. Comparative Cardiotonic Activity of *Haldinia cordifolia* with Digoxin on Isolated Frog Heart. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*,3(1):35-37.
- Dholi, S.K., Donthula, K.K., dan Koteswarrao, G. 2018. Comparative Cardiotonic-Activity of *Aloe vera* (*Aloe Barbadensis* Miller) with Digoxin on Isolated Frog's Heart. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*,5(7):6853-6856.
- Hauptman, P.J., Mikolajczak, P., George, A., Mohr, C.J. Hoover, R., Swindle, J., and Schnitzler, M.A. 2006. Chronic Inotropic Therapy in End-stage Heart Failure. *American Heart Journal*, 152(6):1096e1-1096e8.
- Koshy, S., Bindu, V., Kumar, P. A., Sajeevan, A., Mubashira, N.K.K., Mohasina, S., Babu, S. 2018. A Research Work on Cardiotonic Activity of *Cassia Tora* on Chicken Heart. *International Journal of Science and Research*,7(8):1147-1148
- Kuate, S.P., Padua, R.M., Eisenbeiss, W.F., and Kreis, W. 2008. Purification and Characterization of Malonyl-coenzyme A:21-hydroxypregnane21-Omalonyltransferase (Dp21MaT) from

- Leaves of *Digitalis purpurea* L. *Phytochemistry*,69(3):619–626
- López-Lázaro, M. 2007. Digitoxin as an Anticancer Agent with Selectivity for Cancer Cells: Possible Mechanisms Involved. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*,11(8):1043–1053.
- Mohammadi, K., Liu, L., Tian, J., Kometiani, P., Xie, Z., and Askari, A. 2003. Positive Inotropic Effect of Ouabain on Isolated Heart is Accompanied by Activation of Signal Pathways That Link Na⁺/K⁺-ATPase toERK1/2. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*,41(4):609–614.
- Mohire, N.C., Salunkhe, V.R., Bhise, S.B. and Yadav, A.V. 2007. Cardiotonic Activity of Aqueous Extract of Heartwood of *Pterocarpus marsupium*. *Indian Journal of Experimental Biology*,45(6):532-537
- Navarro, E., Alonso, P., Alonso, S., Trujillo, J., Pérez, C., Toro, M.V., and Ayuso, M.J. 2000. Cardiovascular Activity of a Methanolic Extract of *Digitalis purpurea* spp. Heywoodii. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(3):437–442.
- Pai, P.T., Adnaik, R.S., Mule, S.N., Naikwade, N.S., and Magdum, C.S. 2009. Evaluation of Cardiotonic Activity of Leaves of *Vitex negundo* Linn. *International Journal of Green Pharmacy*,3(4):306-309.
- Pérez-Bermúdez, P., García, A.A.M., Tuñón, I., and Gavidia, I. 2010. Digitalis purpurea P5bR2, Encoding Steroid 5b-reductase, is a Novel Defense-related Gene Involved in Cardenolide Biosynthesis. *New Phytologist*,185(3):687–700.
- Prassas, I. and Diamandis, E.P. 2008. Novel Therapeutic Applications of Cardiac Glycosides. *Nature Review Drug Discovery*,7(11): 926–935.
- Rajendar, B., Bhavana, K., Divya, C., Swarna, M., and Anvesh, K. 2017. Evaluation of Cardiac Tonic Activity of Methanolic Leaf Extract of *Moringa oleifera*. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 8(6):152-156
- Rao, K.S., Nagaiah, A., Kumar, G.D., Saiprasanth, L. and Kumar, R.D. 2013. Cardiotonic Activity of Aqueous Flower Extract of *Bougainvillea glabra*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 3(2):513-517.
- Rashmika, P. and Manish, P. Cardiotonic Activity of Isolated Cardiac Glycoside from the Fruits of *Corchorus aestuans* Linn. *International Research Journal of Pharmacy*,3(7):239-242.
- Sharma, A. and Purkait, B. 2012. Identification of Medicinally Active Ingredient in Ultra Diluted *Digitalis purpurea*: Fluorescence Spectroscopic and Cyclic-voltammetric Study. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*,2(2):59-64.
- Shi, L., Z., Liao, Y., Su, M., Lee, A., Kuo, P., Damu, A.G., K, S., Sun, H., Lee, K., and Wu, T. 2010. Cardiac Glycosides from *Antiaris toxicaria* with Potent Cardiotonic Activity. *Journal of Natural Products*, 73(7):1214–1222.
- Shin, T.Y., Jeong, H.G., Kim, D.K., Kim, S.H., and Lee, J.K. 2001. Inhibitory Action of Water Soluble Fraction of *Terminalia chebula* on Systematic and Local Anaphylaxis. *Journal of Etnopharmacology*,74(2):133-140.
- Stephen, CP., and Aaron, H. 2002. Herb Drug Interactions and Compounding in Clinical Trial. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*,2(1): 23-36.
- Syed, N., Mahmood, Q., Ahmad, M., and Akbar, M.S. 2013. Inotropic and Chronotropic Effects of Methanol Extract of *Aquilaria agallocha* on Rabbit Heart. *Bangladesh Journal of Pharmacology*,8(3): 311-316.
- Trilochana, Y., Sowjanya, P., Sangeetha, G.P.V., Rao, P.R., and Rao, P.R. 2013. Cardiotonic Activity of Alcoholic Bark Extract of *Xylocarpus granatum* with Emphasis on Its Mechanism of Action. *IOSR Journal Of Pharmacy*,3(1):04-09.
- Veldandi, R., Vanga, S., Somajana, Sangeetha, M., Ramana, K., Anusha, A., Anitha, M., and Rasool, S. 2013. Cardiotonic Activity of *Lagenaria scieraria* (Mol.) on Isolated Frog Heart. *BioMedRx*,1(5):490-492.
- Widyawati, P.S., Budianta, T.D.W., Kusuma, F.A., Wijaya, E.L. 2014. Difference of Solvent Polarity To Phytochemical Content and Antioxidant Activity of *Pluchea indicia* Less Leaves Extracts. *International Journal of*

Pharmacognosy and Phytochemical Research,6(4): 850-855

- Wu, B., Li, Y., Yan, H., Ma, Y., Luo, H., Yuan, L., Chen. S, and Lu, S. 2012. Comprehensive Transcriptome Analysis Reveals Novel Genes Involved in Cardiac Glycoside Biosynthesis and mLncRNAs Associated with Secondary Metabolism and Stress Response in *Digitalis purpurea*. *BMC Genomics*,13(15):1-23.
- Xie, Z., and Askari, A. 2002. Na⁺/K⁺-ATPase as a Signal Transducer. *European Journal of Biochemistry*, 269(10):2434–2439.