

PERAN SENYAWA FLAVONOID DAN GLIKOSIDA JANTUNG DALAM AKTIVITAS KARDIOTONIK

Rahadiani Khofii Suwanditya, Yoga Windhu Wardhana, Sri Adi Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Sumedang, 45363

Email korespondensi: contact.rahadiani@gmail.com

Diserahkan 29/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Kardiotonik merupakan kemampuan untuk meningkatkan efisiensi dan kontraksi otot jantung, yang mengarah pada peningkatan aliran darah ke seluruh jaringan di tubuh. Aktivitas kardiotonik dapat berasal dari tanaman dengan senyawa metabolit sekunder. Salah satu metabolit sekunder yang terkenal adalah glikosida jantung. Metabolit sekunder ini sejak dahulu dipakai untuk pengobatan gagal jantung dan aritmia jantung. Disamping jenis glikosida, metabolit lain seperti flavonoid juga dapat berperan dalam aktivitas kardiotonik dengan aktivitas antioksidannya. Melalui tinjauan pustaka ini diharapkan dapat memberikan gambaran terkait peran flavonoid dan glikosida jantung dalam aktivitas kardiotonik.

Kata Kunci: Kardiotonik, glikosida jantung, flavonoid

ABSTRACT

Cardiotonic is the ability to increase the efficiency and the contraction of the heart muscle, which leads to increased blood flow to the entire network in the body. Cardiotonic activity can come from plants with secondary metabolite compounds. One of the famous secondary metabolites are cardiac glycosides. These secondary metabolites are historically used for the treatment of heart failure and cardiac arrhythmias. In addition to the types of glycosides, flavonoids, such as metabolites may also play a role in the activity of the cardiotonic with antioxidant activity. Through a review of the literature is expected to give an overview of the related role of the cardiac glycosides and flavonoids in cardiotonic activity.

Keywords: Cardiotonic, cardiac glycosides, flavonoids.

Pendahuluan

Aktivitas kardiotonik merupakan kemampuan untuk meningkatkan efisiensi dan kontraksi otot jantung, yang mengarah pada peningkatan aliran darah ke seluruh jaringan di tubuh. Aktivitas tersebut dibutuhkan untuk penderita aritmia jantung dan gagal jantung agar jantung tetap berdetak. Aktivitas kardiotonik sangat berkaitan dengan efek inotropik dan kronotropik.

Efek inotropik berperan dalam kontraktilitas otot miokard pada jantung, sedangkan efek kronotropik berperan dalam denyut jantung (Boskabady, et al., 2013). Efek tersebut dapat dihasilkan oleh senyawa metabolit sekunder yang berinteraksi pada

reseptor yang ditujunya sehingga menghasilkan aktivitas kardiotonik.

Glikosida jantung merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tanaman yang telah digunakan sejak dahulu sebagai obat untuk aritmia dan gagal jantung. Glikosida jantung sering disebut steroid jantung. Contoh senyawa tersebut ialah digoksin merupakan *cardenolide* yang diisolasi dari tumbuhan dan berperan dalam aktivitas kardiotonik (Kren & Martinkova, 2001). Dalam dosis yang direkomendasikan, digoksin dapat menghasilkan efek kardiotonik yang maksimal dan jika dosis dinaikkan dapat menyebabkan toksisitas. Selain glikosida

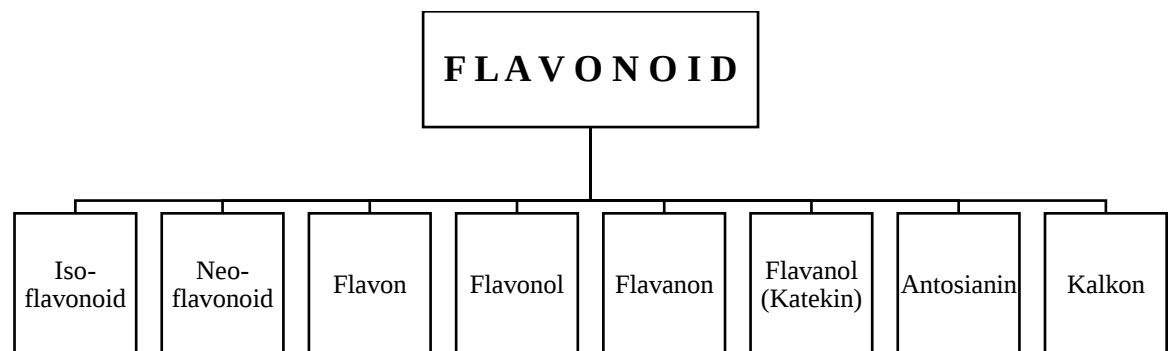
jantung, senyawa metabolit sekunder yang lain juga dapat menghasilkan aktivitas kardiotonik.

Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam berbagai tanaman dan terbukti memiliki aktivitas kardiotonik. Contoh senyawa yang memiliki aktivitas kardiotonik ialah kuersetin yang merupakan flavonol dari golongan flavonoid (Hayamizu, et al., 2017). Berikut hasil penelusuran pustaka bagaimana kedua efek kardiotonik dari flavonoid dan glikosida jantung.

Senyawa Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang memiliki struktur benzo- γ -piron dan terdapat pada berbagai macam tanaman.

Senyawa tersebut disintesis melalui jalur fenilpropanoid (Kumar & Pandey, 2013). Flavonoid dibagi dalam subkelompok yang berbeda tergantung posisi cincin B terpasang pada nomor karbon cincin C dan tingkat ketidakjenuhan dan oksidasi cincin C. Isoflavonoid adalah subkelompok flavonoid dengan cincin B terhubung pada posisi 3 cincin C. Neoflavonoid ialah subkelompok flavonoid dengan cincin B terhubung pada posisi 4 cincin C. Berdasarkan terhubungnya cincin B pada posisi 2 cincin C dapat dibagi menjadi beberapa subkelompok berdasarkan struktural cincin C. Subkelompok ini adalah: flavon, flavonol, flavanon, flavanol atau katekin, antosianin dan kalkon (Panche, et al., 2016).

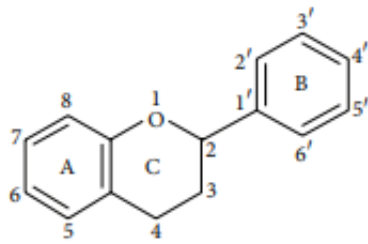


Gambar 1. Klasifikasi Senyawa Flavonoid (Panche, et al., 2016)

Flavonoid biasanya sering terhidroksilasi pada posisi 3, 5, 7, 2, 3', 4', dan 5'. Metil eter dan asetil ester dari kelompok alkohol diketahui terjadi di alam. Ketika glikosida terbentuk, ikatan glikosidik biasanya terletak di posisi 3 atau 7 dan karbohidrat dapat berupa L-rhamnose, D-glukosa, glukorhamnosa, galaktosa, atau arabinosa (Kumar & Pandey, 2013).

Flavonoid berperan dalam pembentukan warna suatu tanaman. Selain itu,

flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder pada tanaman yang memiliki berbagai aktivitas farmakologi. Aktivitas tersebut sudah banyak diteliti, diantaranya aktivitas antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, antivirus, antimikroba, anti-aging, anti jamur (antifungal), antiparasit, imunomodulator, kardioprotektif, dan kardiotonik (Juca, et al., 2018).



Gambar 2. Struktur Utama Flavonoid
(Kumar & Pandey, 2013)

(-)-Epikatekin yang berasal dari tanaman *Parabarium huatingii* merupakan senyawa flavonoid yang memiliki efek terapeutik. (-)-epikatekin dapat meningkatkan kontraktilitas atrium kiri dan otot ventrikel kanan pada miokard pada tikus atau efek inotropik positif (Tang, et al., 2011). Flavonoid lainnya yaitu, kuersetin dan turunannya, tamarixetin juga terbukti memiliki aktivitas kardiotonik (Hayamizu, et al., 2017).

Senyawa Glikosida

Banyak metabolit sekunder tanaman di alam muncul sebagai glikosida. Pada tanaman, glikosida sebagian besar berasal dari *post* modifikasi metabolit sekunder yang dikatalisis oleh enzim tanaman, glikosiltransferase. Modifikasi lebih lanjut dari glikosida sering terjadi, seperti oksidasi, asilasi, dan degradasi (Yu, et al., 2012).

Glikosida terdiri dari dua bagian yang independen secara kimiawi dan fungsional; bagian aglikon (genin) dan glikon (sakarida). Dalam glikosida, bagian sakarida terkait dengan bagian aglikon oleh ikatan glikosidik. Ikatan glikosidik sebagian besar tidak stabil dan rentan terhadap hidrolisis (oleh asam encer atau oleh enzim, misalnya, β -glukosidase). Ikatan glikosidik dibagi dalam 4 tipe, yaitu O-

glikosida, C-glikosida, S-glikosida, dan N-glikosida (Bartnik & Facey, 2017).

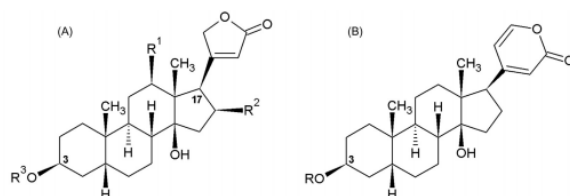
Glikon paling sering adalah monosakarida, yang paling umum adalah glukosa (glukosa yang menghasilkan glikosida disebut glukosida). Glikon yang sering terjadi lainnya adalah L-rhamnose, L-fructose, L-arabinose, dan D-xylose. Unit gula juga bisa berupa di-, tri-, atau tetrasakarida (contoh dalam glikosida jantung). Konfigurasi karbon anomerik dari glikon dapat ada sebagai α atau β diastereoisomer dengan bentuk- β yang paling umum dan aktif. Jumlah unit / rantai sakarida yang melekat pada aglikon dapat satu (monodesmoside), dua (bidesmoside), atau tiga (tridesmoside), yang umumnya terlihat pada glikosida saponin. Berdasarkan struktur aglikonnya, kelompok utama glikosida adalah terpene, sterol, fenol, atau glikosida fenilpropanoid. Glikosida juga dapat diklasifikasikan (karena sifat gula yang melekat) sebagai galaktosida, apiosida, rhamnosida, xilosida, rutinosa, dan sebagainya (Bartnik & Facey, 2017).

Glikosida dapat terikat pada senyawa metabolit sekunder dan mempunyai efek farmakologi yang berbeda, contohnya glikosida fenolik, glikosida kumarin, glikosida kromon, glikosida flavonoid, glikosida antrakuinon, glikosida saponin, glikosida jantung, glikosida sianogenik, dan tioglikosida. Senyawa tersebut memiliki aktivitas yang berbeda dan perlu diperhatikan juga efek samping dari senyawa glikosida tersebut (Bartnik & Facey, 2017).

Senyawa Glikosida Jantung

Glikosida jantung merupakan senyawa metabolit sekunder alami yang memiliki efek farmakologi pada otot jantung dalam dosis kecil. Efek kardiotonik sudah dikenal di Mesir Kuno dan telah digunakan dalam pengobatan penyakit jantung. Senyawa ini terdiri dari nukleus (inti) aglikon 5 β -siklopenan, 14 β -androstan-3 β , 14 (siklopentan perhidro-fenantren) dan bagian gula (seringkali oligosakarida) pada posisi C-3 β (Bartnik & Facey, 2017).

Glikosida jantung dibagi menjadi dua kelompok, yaitu *cardenolide* dan *bufadinolide*. *Cardenolide* dengan atom karbon sebanyak 23 (C_{23}) mengandung cincin lima cincin γ -butirolakton tidak jenuh (butenolid) (Kren & Martinkova, 2001). *Bufadinolide* merupakan senyawa dengan 24 atom karbon (C_{24}) yang ditandai dengan dua cincin piron (enam δ -valerolakton tidak jenuh rangkap dua) pada C_{17} . Lakton C-17 β tidak jenuh berperan penting dalam pengikatan reseptor dan dalam keadaan jenuh dapat mengurangi aktivitas biologi cincin glikosida jantung memiliki karakteristik "U" bentuk farmakofor, yang sangat penting untuk aktivitas mereka. Struktur kimia glikosida jantung dengan fusi trans C atau D tidak memiliki aktivitas farmakologi (Melero, et al., 2000); (Heasley, 2012).



Gambar 3. Struktur Senyawa *Cardenolide* (A) dan *Bufadinolide* (B)
(Bartnik & Facey, 2017)

Digoksin dan digitoksin yang berasal dari daun *Digitalis purpurea* merupakan senyawa glikosida jantung yang memiliki efek terapeutik. Digoksin dapat meningkatkan laju kontraksi otot jantung dan menurunkan edema pada penderita gagal jantung, sedangkan selama aritmia menurunkan konduksi nodus atrioventrikular (AV) (menunjukkan efek parasimpatomimetik) dan menurunkan laju ventrikel (Mandal, et al., 2015).

Mekanisme Kerja Aktivitas Kardiotonik dari Flavonoid dan Glikosida

Aktivitas kardiotonik berhubungan dengan peningkatan kekuatan kontraksi otot (miokardium) jantung. Ketika kekuatan kontraksi miokard meningkat, jumlah darah yang meninggalkan ventrikel kiri pada saat setiap kontraksi meningkat. Ketika jumlah darah yang meninggalkan ventrikel kiri meningkat, curah jantung (jumlah darah yang meninggalkan ventrikel kiri dengan setiap kontraksi) juga meningkat (Mandal, et al., 2015).

Kontraksi jantung diatur oleh zat inotropik atau inotrop. Inotrop positif, yaitu katekolamin seperti norepinefrin, yang merangsang kontraksi otot jantung dan menyebabkan denyut jantung meningkat. Secara klinis, inotrop positif digunakan dalam kondisi gagal jantung tertentu untuk mendukung fungsi jantung, sebagai contohnya untuk pasien gagal jantung hemodinamik yang tidak stabil atau pasien yang menunjukkan sindrom curah jantung rendah pada penyakit jantung bawaan. Inotrop positif tidak sesuai untuk gagal jantung kronis karena stimulasi adrenergik yang berkelanjutan akan menyebabkan aritmia, tetapi dapat bermanfaat

bagi pasien dengan gagal jantung akut, terutama dengan hipoperfusi yang terbukti secara klinis, syok kardiogenik atau sebagai tambahan untuk perawatan definitif lainnya (Triposkiadis, et al., 2009).

Dalam beberapa penelitian aktivitas kardiotonik, beberapa senyawa metabolit sekunder pada ekstrak tanaman mempunyai aktivitas tersebut. Flavonoid dan glikosida merupakan senyawa metabolit sekunder yang seringkali menjadi target dalam pengujian

aktivitas kardiotonik (Chopade & Sayyad, 2013); (Tirumalasetti, et al., 2014); (Somade, et al., 2017); (Rao, et al., 2013). Selain itu, kedua metabolit sekunder tersebut menunjukkan pengaruh pada kontraksi otot jantung (Mohire, et al., 2007); (Tien, et al., 2016); (Dama, et al., 2011); (Janardan, et al., 2011); (Patel & Patel, 2012); (Ganatra, et al., 2012). Beberapa senyawa yang sudah diteliti memiliki aktivitas kardiotonik selain glikosida jantung diantaranya sebagai berikut.

Tabel 1. Senyawa Aktif dengan Aktivitas Kardiotonik

Senyawa Aktif	Golongan Metabolit Sekunder	Mekanisme	Sumber
Kuersetin	Flavonoid	Menghambat membran plasma Na^+/K^+ -ATPase	(Hayamizu, et al., 2017)
Tamarixetin	Flavonoid	Menghambat membran plasma Na^+/K^+ -ATPase	(Hayamizu, et al., 2017)
(-)-Epikatekin	Flavonoid	Efek inotropik pada atrium kanan & otot ventrikel kiri (bergantung dengan masuknya Ca^{2+} ekstraseluler)	(Tang, et al., 2011)
Proantosianidin A_2	Tanin terkondensasi	Efek inotropik pada atrium kanan & otot ventrikel kiri (bergantung dengan masuknya Ca^{2+} ekstraseluler)	(Tang, et al., 2011)
2,3-dehidrosilibin	Flavonolignan	Efek inotropik positif melalui peningkatan Ca^{2+} sitoplasma	(Gabrielova, et al., 2015)
(E)-17 β -[(4-aminobutoksi)imino]metil]-5 β -androstan-3 β ,14 β -diol oksalat	Steroid seco-D	Efek inotropik pada atrium kiri dan menghambat aktivitas Na^+/K^+ -ATPase	(Cerri, et al., 2000)
(EZ)-17 β -[3-(2-dimetilaminoetoksi)imino]propil]-5 β -androstan-3 β ,14 β -diol oksalat	Steroid seco-D	Efek inotropik pada atrium kiri dan menghambat aktivitas Na^+/K^+ -ATPase	(Cerri, et al., 2000)

Peningkatan intensitas atau kekuatan kontraksi otot jantung merupakan efek inotropik positif. Efek inotropik positif dihasilkan saat senyawa metabolit sekunder (glikosida jantung) berinteraksi dengan pompa

natrium sehingga menghambat Na^+/K^+ -ATPase dan natrium (Na^+) intraseluler meningkat (Prassas & Diamandis, 2008). Inhibisi Na^+ dan K^+ yang diinduksi oleh glikosida jantung pada Na^+/K^+ -ATPase menghasilkan peningkatan

konsentrasi Na^+ intraseluler. Hal ini menyebabkan peningkatan sekunder dalam konsentrasi Ca^{2+} intraseluler bebas melalui pengurangan aktivitas penukar $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, peningkatan Ca^{2+} bertanggung jawab atas aktivitas inotropik (terapi) positif (Dvela, et al., 2007).

Pada Na^+/K^+ -ATPase terdapat protein reseptor, yaitu subunit α (alfa) yang berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder seperti digoksin. Protein tersebut mempunyai empat isoform (α_1 , α_2 , α_3 , dan α_4) yang terdapat dalam sel dan jaringan yang berbeda (Dvela, et al., 2007). Interaksi antara metabolit sekunder dengan subunit α menghasilkan penghambatan hidrolisis dan ATP transportasi ion. Beberapa glikosida jantung atau steroid jantung dapat menstimulasi aktivitas Na^+/K^+ -ATPase, namun digoksin tidak menunjukkan efek tersebut sehingga dapat menghambat aktivitas Na^+/K^+ -ATPase dengan maksimal (Paula, et al., 2005); (Gao, et al., 2002).

Flavonoid dapat menghasilkan efek kardiotonik seperti pada Tabel 1. Contohnya antara lain kuersetin dimana efek kardiotonik langsung dicapai melalui peningkatan transien Ca^{2+} dalam kardiomyosit secara independen dari aktivitas antioksidannya. Kuersetin dapat meningkatkan kontraktilitas kardiomyosit tunggal yang diisolasi dari hati tikus secara dinamis bahkan dalam kondisi tanpa tekanan oksidatif yang jelas. Pengukuran secara simultan transien Ca^{2+} dalam kardiomyosit tunggal Fura-2 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan Ca^{2+} sitoplasma baik pada diastol dan sistol di bawah stimulasi listrik biasa (Hayamizu, et al., 2015).

Simpulan

Senyawa flavonoid dan glikosida jantung beserta turunannya banyak terdapat pada tanaman asli Indonesia. Penelitian terkait aktivitas kardiotonik dari kedua metabolit sekunder dari tanaman asli Indonesia yang menghambat enzim Na^+/K^+ -ATPase dan peningkatan Ca^{2+} transien dalam sel sehingga menghasilkan efek inotropik dan kronotropik, perlu dipelajari lebih lanjut.

Daftar Pustaka

- Bartnik, M. and P.C. Facey. 2017. Glycosides. *Pharmacognosy*. Pp 101 - 161.
- Cerri, A., N. Almirante, P. Barassi, A. Benicchio, G. Fedrizzi, P. Ferrari, R. Micheletti, L. Quadri, E. Ragg, R. Rossi, M. Santagostino, A. Schiavone, F. Serra, M.P. Zappavigna, and P. Melloni. 2000. 17β -O-Aminoalkyloximes of 5β -Androstane- $3\beta,14\beta$ -diol with Digitalis-like Activity: Synthesis, Cardiotonic Activity, Structure-Activity Relationships, and Molecular Modeling of the Na^+/K^+ -ATPase Receptor. *J. Med. Chem.* 43(12):2332 - 2349.
- Chopade, A. R. and F.J. Sayyad. 2013. Evaluation of Cardiovascular Effects and Cardiotonic Activity of *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus fraternus*. *Journal of Pharmaceutical and BioSciences*. 1:19 - 25.
- Dama, G., M. Gore, H. Tare, V. Shende, S. Deore, and J. Bidkar. 2011. COMPARATIVE CARDIOTONIC ACTIVITY OF *HALDINIA CORDIFOLIA* WITH DIGOXIN ON ISOLATED FROG HEART. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 3(1):35 - 37.
- Dvela, M., H. Rosen, T. Feldmann, M. Nesher, and D. Lichtstein. 2007. Diverse Biological Responses to Different Cardiotonic Steroids. *Pathophysiology*. 14:159 - 166.

- Gabrielova, E., A. Zholobenko, L. Bartosikova, J. Necas, and M. Modriansky. 2015. Silymarin Constituent 2,3-Dehydrosilybin Triggers Reserpine Sensitive Positive Inotropic Effect in Perfused Rat Heart. *PLoS ONE*. 10(9):1 - 15.
- Ganatra, T. H., V.T. Desay, U.H. Joshi, P. N. Bhalodiya, T.R. Desai, and P.R. Tirgar. 2012. Evaluation of Cardiotonic Activity of *Moringa oleifera* Roots. *International Journal of Phytopharmacology*. 3(2):209 - 215.
- Gao, J., R. Wymore, Y. Wang, G. Gaudette, I. Krukenkamp, I. Cohen, and R. Mathias. 2002. Isoform-Specific Stimulation of Cardiac Na/K Pumps by Nanomolar Concentrations of Glycosides. *J. Gen. Physiol*. 119:297 - 312.
- Hayamizu, K., S. Morimoto, M. Nonaka, S. Hoka, and T. Sasaguri. 2017. Cardiotonic Actions of Quercetin and Its Metabolite Tamarixetin through a Digitalis-like Enhancement of Ca²⁺ Transients. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Pp. 1 - 28.
- Hayamizu, K., M. Nonaka, T. Noma, T. Sasaguri, and S. Morimoto. 2015. Direct Cardiotonic Action of Quercetin, a Plant Flavonoid, through Mechanism Independent of its Anti-Oxidative Action. *Biophysical Journal*. 108(2):292a.
- Heasley, B. 2012. Chemical Synthesis of the Cardiotonic Steroid Glycosides and Related Natural Products. *Chemistry A European Journal*. 18:3092 - 3120.
- Janardan, N., D. Ahirwar, M. Singh, and P. Tiwari. 2011. Cardiotonic activity of Petroleum Ether and alcoholic extract of Seeds of *Cassia tora* Linn. *Pharmacologyonline*. 3:556 - 565.
- Juca, M. M., F.M.S.C. Filho, J.C. de Almeida, D.S. Mesquita, J.R.M. Barriga, D.K.C. Ferreira, T.M. Barbosa, L.C. Vasconcelos, L.K.A.M. Leal, J.E.R.H. Junior, S.M.M. Vasconcelos. 2018. Flavonoids: Biological Activities and Therapeutic Potential. *Natural Product Research*. Pp. 1 - 14.
- Kren, V. and L. Martinkova. 2001. Glycosides in Medicine: The Role of Glycosidic Residue in Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry*. 8(11):1303 - 1328.
- Kumar, S. and A.K. Pandey. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoid: An Overview. *The Scientific World Journal*. Pp. 1 - 16.
- Mandal, S. C., V. Mandal, and A.K. Das. 2015. What All Should Know About Plant Drugs. *Essentials of Botanical Extraction*. Pp. 35 - 61.
- Melero, C. P., M. Medarde, S. Arturo, and A.S. Feliciano. 2000. A Short Review on Cardiotonic Steroids and Their Aminoguanidine Analogues. *Molecules*. 5(1):51 - 81.
- Mohire, N., V. Salunkhe, S. Bhise, and A. Yadav. 2007. Cardiotonic Activity of Aqueous Extract of Heartwood of *Pterocarpus marsupium*. *Indian Journal of Experimental Biology*. 45: 532 - 537.
- Panche, A. N., A.D. Diwan, and S.R. Chandra. 2016. Flavonoids: An Overview. *Journal of Nutritional Science*. 5:1 - 15.
- Patel, R., and M. Patel. 2012. Cardiotonic Activity of Isolated Cardiac Glycosides from the Fruits *Corchorus aestuans* Linn. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(7):239 - 242.
- Paula, S., M. Tabet, and W. Ball. 2005. Interactions between Cardiac Glycosides and Sodium/Potassium-ATPase: Three-Dimensional Structure-Activity Relationship Models for Ligand Binding to the E2-Pi form of the Enzyme versus Activity Inhibition. *Biochemistry*. 44: 498 - 510.
- Prassas, I., and E.P. Diamandis. 2008. Novel Therapeutic Applications of Cardiac Glycosides. *Nature Reviews*. 7: 926 - 935.
- Rao, K. S., A. Nagaiah, G.D. Kumar, L. Saiprasanth, and R.D. Kumar. 2013. Cardiotonic Activity of Aqueous Flower Extract of *Bougainvillea glabra*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 3(2): 513 - 517.
- Somade, P. M., A.R. Chopade, S.B. Kengar, and S.D. Naik. 2017. Cardiotonic Activity of Aqueous and Alcoholic Extracts of *Leea macrophylla*. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 5(6):1945 - 1948.
- Tang, J., Y.L. Hou, H. Gao, X. Chen, S.C. Sun, T.Z. Guo, H. Kobayashi, W.C. Ye, and X.S. Yao. 2011. Polyphenols from *Parabarium huaitingii* and Their Positive Inotropic and Anti-myocardial Infarction Effects in Rats. *Phytomedicine*. 18: 544 - 550.

- Tien, V. N., L.V. Duc, and T.B. Thanh. 2016.. Isolated Compounds and Cardiotonic Effect on the Isolated Rabbit Heart of Methanolic Flower Extract of *Nerium oleander* L. *Research Journal of Phytochemistry*. 10(1):21 - 29.
- Tirumalasetti, J., K. Harini, V. Kumar, K. Rambabu, and J. Shankar. 2014. Evaluation of Cardiotonic Action of Ethanol Extract of *Lagenaria siceraria* Pulp on Frog's Heart. *International research Journal of Pharmacy*. 5(6):481 - 484.
- Triposkiadis, F., G. Karayannis, G. Giamouzis, J. Skoularigis, G. Louridas, and J. Butler. 2009. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 54:1747 - 1762.
- Yu, B., J. Sun, and X. Yang. 2012. Assembly of Naturally Occuring Glycosides, Evolved Tactics, and Glycosylation Methods. *Acc Chem Res*. 45(8):1227 - 1236.