



Pemanfaatan, Toksisitas dan Glikosida Jantung dari *Digitalis purpurea* L

Marina Silalahi*

Prodi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan,
Universitas Kristen Indonesia, Jl. Mayjen Sutoyo No. 2 Cawang, Jakarta Timur
*Corresponding author: marina_biouki@yahoo.com; marina.silalahi@uki.ac.id

Article History

Received : 12 January 2023
Approved : 24 February 2023
Published : 31 March 2023

Keywords

Digitalis purpurea, cardiac glycosides, cardenolides

ABSTRACT

Digitalis purpurea (Schrophulariaceae) is used by the local Indonesian community as an ornamental plant, even though this plant has high toxicity and has the potential to treat heart problems. This study aims to explain the botany, bioactivity and toxicity of *D. purpurea* based on literature studies. Literature was obtained online, especially Google scholar using the keywords *Digitalis purpurea*, bioactivity *D. purpurea*, and glycoside heart. In Europe, *D. purpurea* is very popular to treat congestive heart failure and has been used since 200 years ago, but it is very toxic to humans. *Digitalis* poisoning causes anorexia, nausea, vomiting, and diarrhea, yellow or jaundice vision, appearance of blurred lines, decreased heart rate, and weight loss. *D. purpurea*'s bioactivity includes overcoming heart failure, antioxidants, anti-cancer/tumor. Cardiac glycosides present in *D. purpurea* include cardenolides, digitoxin, gitoxin, purpureaside A, purpureaside B, acteoside and purpureaside C, which are related to their bioactivity. The toxicity and inotropic effects of cardiac glycosides result directly from inhibition of membrane-bound Na⁺K⁺ATPase, an enzyme involved in the transport of Na⁺K⁺ across cell membranes. The use of *D. purpurea* needs strict control so that side effects can be minimized.

© 2023 Universitas Kristen Indonesia
Under the license CC BY-SA 4.0

PENDAHULUAN

Digitalis purpurea (Schrophulariaceae) merupakan salah satu tumbuhan yang mudah ditemukan di Indonesia terutama daerah yang terletak di dataran tinggi. *Digitalis purpurea* dikenal juga sebagai *foxglove* (“sarung tangan”)

karena struktur bunganya mirip sarung tangan gadis. Tumbuhan ini memiliki struktur dan warna bunga yang menarik sehingga sering digunakan sebagai tanaman hias (Gambar 1). Penyebaran tanaman ini hingga sampai ke Indonesia sulit untuk

ditelusuri, namun diduga berhubungan dengan ketertarikan sebagai hiasan. Penelusuran kami lebih lanjut, pemanfaatan sebagai obat tradisional di Indonesia belum pernah dilaporkan. Di Eropa, *D. purpurea* sangat populer untuk mengatasi gagal jantung kongestif (Medarde et al 2001; Maier et al 1986).

Sediaan digitalis telah digunakan dalam pengobatan penyakit jantung selama lebih dari 200 tahun (Wiesner & Tsai 1986) dan telah dituliskan dalam Farmakope Edinburgh (Medarde et al 2001). Walaupun *D. purpurea* telah lama dituliskan dalam farmakope, namun penelitian ilmiahnya berkembang sejak tahun 1980-an. Hal tersebut dipicu dengan laporan Deluca et al (1989) bahwa serangkaian kematian tak terduga rusa merah di di Skotlandia, pada musim gugur dan musim dingin 1975-1976 yang disebabkan oleh *D. purpurea*. Lebih lanjut dinyatakan bahwa temuan *post mortem* dari rusa merah mati disebabkan keracunan yang disebabkan *D. purpurea* yang ditemukan pada rumen semua rusa merah yang mati. *D. purpurea* sangat beracun bagi manusia dan bisa berakibat fatal jika tertelan (Wu et al 2012) sehingga pemanfaatannya perlu dikontrol.

Senyawa bioaktif dari *D. purpurea* adalah glikosida jantung khususnya cardenolides (Medarde et al 2001). Glikosida digitalis termasuk yang teratas sepuluh obat yang paling banyak

diresepkan (Wiesner & Tsai 1986). Cardenolides memiliki sifat unik yaitu sebagai agen inotropik positif yang meningkatkan kekuatan kontraktile dan volume ejeksi darah tetapi mengurangi denyut jantung (Suwanditya et al 2019; Medarde et al 2001). *Cardenolides* diindikasikan dan banyak digunakan untuk pasien dengan gagal jantung sistolik yang terkait dengan fibrilasi (Medarde et al 2001). Glikosida kardioaktif *D. purpurea* memiliki aktivitas memperlambat detak jantung dan pada saat yang sama meningkatkan kontraktilitas otot jantung (aktivitas inotropik, terkait dengan pelepasan Ca^{++}) dan dengan demikian meningkatkan, secara umum, fungsi jantung (Suwanditya et al 2019; Wiesner & Tsai 1986). Senyawa turunan gitoxin (digitalinum verum dan stroseside) merupakan senyawa yang paling banyak diperoleh dari daun *Digitalis purpurea* (Navarro et al 2000).

Glikosida digitalis memiliki toksisitas tinggi sehingga pemakaiannya harus dengan control yang sangat ketat. Kebanyakan pasien menerima 60% dari dosis toksik untuk mendapatkan respon terapeutik yang diinginkan (Wiesner & Tsai 1986). *D. purpurea* memiliki toksisitas yang tinggi berhubungan dengan kandungan utama senyawa yang banyak ditemukan khususnya daunnya khususnya digitoksin dan gitoxin (Maier et al 1986).

Toksisitas dan efek inotropik Glikosida digitalis adalah akibat langsung dari penghambatan Na^+K^+ ATPase terikat membran yaitu enzim yang terlibat dalam transpor Na^+K^+ melintasi membran sel (Wiesner & Tsai 1986).

D. purpurea sangat beracun bagi manusia dan bisa berakibat fatal jika tertelan (Wu et al 2012) sehingga pemanfaatannya perlu dikontrol. Fakta empirik di berbagai daerah di Indonesia *D. purpurea* banyak ditemukan sebagai hiasan dipekarangan rumah (Gambar 1a). Fakta empirik menunjukkan informasi ilmiah *D. purpurea* banyak ditemukan sekitar 1980-an, oleh karena itu perlu informasi terbaru. Hal tersebut mengakibatkan literature dalam kajian ini banyak menggunakan referensi dari tahun 1980 hingga 2020. Kajian ini bertujuan untuk menjelaskan bioaktivitas dan toksisitasnya *D. purpurea* sehingga pemanfaatan dapat dioptimalkan dan keracunannya dapat dihindari.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan studi literatur pada berbagai kajian ilmiah dan jurnal yang terbit secara online khususnya di Google scholar dengan menggunakan beberapa kata kunci yaitu *Digitalis purpurea*, bioactivity *D. purpurea*, and *glycoside heart*. Informasi yang diperoleh disintesis untuk menjelaskan botani *D.*

purpurea, glikosida jantung, bioaktivitas dan toksisitas *D. purpurea*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

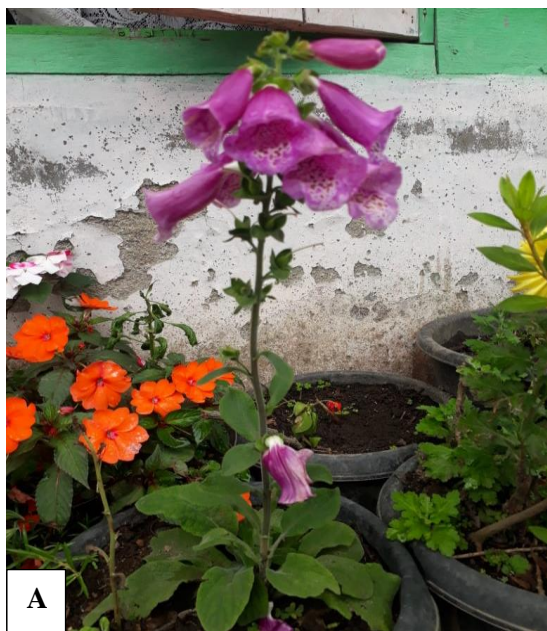
Botani *Digitalis purpurea*

Digitalis purpurea (Scrophulariaceae) merupakan tumbuhan tersebar di seluruh benua Eropa (Zahid & Rizwani 2016). Spesies *Digitalis*, adalah tumbuhan dua tahunan atau abadi, jarang semak kecil dengan daun sederhana bergantian, yang sering ramai di roset basal. Bunganya zigomorfik dan tersusun dalam terminal, ras bracteate. kelopaknya adalah sama-sama berlobus lima dan lebih pendek dari mahkota tabung. Corolla, dengan silinder-tubular untuk tabung globose, sering menyempit di dasarnya dan anggota badan kurang lebih berbibir dua. Itu bibir atas biasanya lebih pendek dari bawah, yang berbintik atau berurat di dalam. Beberapa spesies *Digitalis* (misalnya *D. purpurea*, *D. lanata*) adalah sumber ampuh glikosida jantung dan sejak ditemukannya efek menguntungkan oleh Withering (1785) mereka telah digunakan secara terapeutik untuk pengobatan dari insufisiensi jantung. Herbal abadi atau dua tahunan; sering puber padat; daun lebih atau kurang berkerut; tangkai sangat panjang (> 8mm); bunga dalam ras satu sisi; daun mahkota tabung campanulate, ungu, merah muda pucat atau putih, biasanya berbintik atau runcing

dalam (Bräuchler et al 2004).

Warna bunga bervariasi dari ungu ke merah muda, kuning atau putih. Karena bunganya yang mencolok, *D. purpurea* memiliki nilai hias dan dibudidayakan secara luas di dunia. Namun, tanaman ini sangat beracun bagi manusia dan bisa

berakibat fatal jika tertelan (Wu et al 2012). *Digitalis* adalah genus yang terdiri dari sekitar 20 spesies herba dua tahunan, tanaman keras dan semak dalam keluarga foxglove Scrophulariaceae, seperti *D. purpurea* (Pérez-Alonso et al 2009).



Gambar 1. *Digitalis purpurea* L. A. Ditanam di pekarangan rumah sebagai tanaman hias; B. Mahkota bunga bewrna ungu dengan corak merah tua.

Pemanfaatan dan Bioaktivitas

Digitalis purpurea adalah tanaman obat aromatik yang digunakan dalam Ayurveda, memiliki sifat diuretik, antiseptik, antitumor, dan berbagai sifat terapeutik lainnya. (Nengroo & Rauf 2020). Ekstrak daun *D. purpurea* menunjukkan aktivitas antioksidan, antibakteri yang kuat (Nengroo & Rauf 2020), sedangkan cardenolide glycosides bijinya menghambat leukimia (Kuroda et al 2013). Glikosida *D. purpurea* dianggap memiliki stimulan

jantung tetapi juga memiliki penyembuhan luka, hepatoprotektif, antioksidan dan aktivitas sitotoksik (Zahid & Rizwani 2016). Berikut ini akan dikaji lebih lanjut bioaktivitas *D. purpurea* untuk mengatasi gagal jantung, antioksidan, dan anti kanker/tumor.

1. Mengatasi Gagal Jantung

Genus *Digitalis* menghasilkan glikosida jantung, yaitu digoksin, yang banyak digunakan untuk gagal jantung kongestif (Gavidia et al 2007). Bagian

utama yang digunakan sebagai obat adalah daun. Daun *D. purpurea* mengandung glikosida jantung, flavonoid, antrakuinon dan triterpen (Zahid & Rizwani 2016), walaupun demikian yang paling banyak dimanfaatkan adalah glikosida jantung. Glikosida jantung atau kardioaktif glikosida *D. purpurea* telah terbukti paling banyak obat penting dalam mengobati kegagalan jantung kongestif (Zahid & Rizwani 2016).

Komponen aktif sebagai obat dari *D. purpurea* adalah Digoxin, Digitoxigenin, Digoxigenin, dan Saponin (Sharma & Purkait 2012). Senyawa bioaktif dari *D. purpurea* adalah glikosida jantung khususnya cardenolides (Medarde et al 2001). Cardenolides merupakan senyawa, sekaligus bertanggung jawab atas keracunan ternak dan pengobatan banyak orang dengan kongestif gagal jantung (Maier et al 1986). Cardenolides merupakan racun steroid karena kardenolida menghambat enzim esensial $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ (Sharma & Purkait 2012; Suwanditya et al 2019). Senyawa aktif utama *D. purpurea* adalah glikosida jantung (cardenolides), yang merupakan kelompok agen kardio-aktif dengan kemampuan untuk menghambat $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{-ATPase}$ (Suwanditya et al 2019; Sharma & Purkait 2012; Kuate et al 2008). Pengobatan dengan glikosida jantung masih merupakan satu-satunya obat inotropik yang aman untuk penggunaan oral yang meningkatkan hemodinamik pada

pasien dengan gangguan fungsi jantung (Schwinger et al. 2003). Sekelompok glikosida jantung seperti digitoksin, digoxin dan lanatoside C adalah diekstraksi sebagian besar dari daun *D. purpurea* (Roca-Pe´rez et al. 2004). Aktivitas farmakologi ekstrak berkaitan dengan turunan gitoxin (digitalinum verum dan stroseside), senyawa yang paling banyak diperoleh dari daun *Digitalis purpurea* (Navarro et al 2000).

Saat ini, glikosida jantung banyak digunakan sebagai obat inotropik untuk meningkatkan hemodinamik pada pasien dengan gangguan fungsi jantung (Pérez-Bermúdez et al 2010; Suwanditya et al 2019). Ekstrak glikosida *D. purpurea* pada konsentrasi 20 dan 40 g/ml menghasilkan peningkatan kekuatan kontraksi daun telinga dengan cara yang bergantung pada dosis (Navarro et al 2000).

2. Antioksidan

Senyawa antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat radikal bebas, yang secara langsung maupun tidak langsung berhubungan dengan berbagai penyakit degenerative seperti diabetes mellitus. Empat glikosida feniletanoid yang berbeda (purpureaside A, desrhamnosyl acteoside, calceolarioside B dan plantainoside D) dari daun *Digitalis purpurea*. Senyawa purpureaside A yang diisolasi dari daun *D. purpurea* menghambat induksi *inducible Nitric Oxide*

Synthase (iNOS) oleh lipopolisakarida (LPS). Tingkatkan iNOS mRNA oleh LPS sepenuhnya ditekan oleh purpureaside A (Oh et al 2005). *D. purpurea* mengandung glikosida fenilethanoid yaitu purpureaside D, purpureaside E, skrosida D, dan forsythiaside g memiliki aktivitas antioksidannya pada Uji pembilasan superoksida Nitrobluetetrazolium (NBT) (Jin et al 2011).

3. Anti-tumor

Senyawa anti kanker merupakan senyawa yang mampu menghambat pembelahan sel atau senyawa yang merusak sel kanker tetapi bukan sel normal. *D. purpurea* juga merupakan sumber potensial obat anti-tumor karena sitotoksitasnya yang tinggi terhadap garis sel kanker manusia (Lopez-Lazaro et al 2003). Glikosida dari daun *D. purpurea* yaitu acetoside secara signifikan menghambat sitotoksitas yang diinduksi oleh aflatoxin B1 (AFB1) dan juga secara selektif meningkatkan kadar protein glutathione S-transferase- α (GST α) (Lee et al 2006).

Senyawa glikosida kardenolida yaitu glukodigifucoside, 3'-O-asetilglukoevatromonosida, digitoksigenin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3-O-asetil- β -D-digitoxopyranoside, dan purpureaglikosida A dari biji *D. purpurea*, menunjukkan sitotoksitas yang kuat terhadap garis sel adenokarsinoma ginjal manusia ACHN.

Glukodigifucoside menunjukkan yang paling kuat dan sitotoksitas spesifik karsinoma, dengan enam kali lipat nilai IC50 lebih rendah terhadap ACHN daripada melawan HK-2. Senyawa glukodigifucoside dari daun *D. purpurea* menunjukkan sitotoksitas spesifik karsinoma terhadap garis sel karsinoma hepatoseluler (Fujino et al 2015).

4. Toksisitas *D. purpurea*

Tahun 1975-1976 pada saat musim gugur di Skotlandia, ditemukan serangkaian kematian tak terduga rusa merah yang disebabkan oleh *D. purpurea*. Temuan post mortem dari rusa merah mati disebabkan keracunan yang disebabkan *D. purpurea* yang ditemukan pada rumen semua rusa merah yang mati (Deluca et al 1989). Selain beracun sama rusa, Wu et al (2012) melaporkan bahwa *D. purpurea* sangat beracun bagi manusia dan bisa berakibat fatal jika tertelan. Keracunan yang diakibatkan oleh *D. purpurea* berhubungan dengan kandungan metabolit sekunder daunnya khususnya glikosida jantung (Fujii et al 1990), walaupun disisi lain senyawa tersebut bermanfaat untuk mengatasi gagal jantung (Maier et al 1986). Keracunan *Digitalis* menyebabkan anoreksia, mual, muntah, dan diare, penglihatan kuning atau kuning, munculnya garis-garis kabur, penurunan denyut jantung, dan penurunan berat badan (Sharma & Purkait 2012). Toksisitas dan efek inotropik Glikosida

digitalis adalah akibat langsung dari penghambatan Na^+K^+ ATPase terikat membran yaitu enzim yang terlibat dalam transpor Na^+K^+ melintasi membran sel (Wiesner & Tsai 1986).

5. Kandungan Glikosida Jantung *Digitalis purpurea*

Senyawa glikosida merupakan senyawa flavonoid dari kelompok fenolik yang telah lama telah digunakan sebagai obat dan nutraceuticals (Yang et al 2018). Glikosida adalah senyawa yang terdiri atas gabungan dua bagian senyawa, yaitu gula (glikon) dan bukan gula (aglikon) yang dihubungkan berbagai ikatan seperti ikatan karbon, oksigen, nitrogen, sulfur. Glikosida jantung atau glikosida steroid terdiri dari 2 tipe yaitu bufadienolida & kardenolida (O-glikosida). Pada tumbuhan kardenolida berfungsi sebagai pertahanan tumbuhan khususnya terhadap herbivora.

Berdasarkan cincin laktonya, glikosida jantung dikelompokkan menjadi dua yaitu kardenolides (cincin 5) dan bufadienolides (cincin 6). Senyawa bufadienolides, pertama kali ditemukan sebagai racun kulit pada kodok (Agrawal et al 2012). Cardenolides digitalis dicirikan oleh inti steroid dengan cincin terhubung cis-trans; ia memiliki gugus 14β -hidroksi, dan beranggota lima tak jenuh cincin lakton tersubstitusi pada C-17 β (Kreis et al 1998).

Salah satu kelompok glikosida yang dimanfaatkan sebagai obat adalah glikosida jantung atau glikosida kardenolida. Glikosida kardenolida adalah sekelompok senyawa alami yang ditemukan di sejumlah tanaman tertentu keluarga, termasuk Scrophulariaceae, Apocynaceae, Liliaceae, dan Ranunculaceae (Fujino et al 2015). Sekitar 80 glikosida yang berbeda dari jenis cardenolide terdapat di genus *Digitalis* (Kreis et al 1998). *D. purpurea* merupakan salah satu species dari famili Scrophulariaceae yang banyak dilaporkan sebagai tumbuhan penghasil glikosida jantung khususnya cardenolide. Berbagai senyawa glikosida jantung yang pernah dilaporkan dari *D. purpurea* yaitu digitoksin gitoxin (Maier et al 1986), purpureaside A, purpureaside B, acteoside dan purpureaside C (Matsumoto et al 1987). Senyawa digitoksin, gitoksin, gitaloksin, purpurea glikosida A, purpurea glikosida B, dan glukogitaloksin ditemukan sampel bubuk daun *Digitalis purpurea* (Fujii et al 1990). Glikosida jantung dalam daun *D. purpurea*, berupa digitoksin, gitoxin, gitaloxin dan strospeaside per 100 mg serbuk daun kering diperkirakan masing-masing sebesar 22,6, 14,0, 54,7 dan 1,9 μg (Fujii et al 1989).

Kandungan metabolit sekunder *D. purpurea* termasuk cardenolides sangat bervariasi tergantung pada umur. Pada

tahun pertama *D. purpurea*, konsentrasi tertinggi kardenolida terjadi antara enam dan tujuh bulan setelah perkecambahan, sementara spirostanol terakumulasi menjelang akhir tahun pertama. Daun tahun kedua *D. purpurea* yang matang mengandung konsentrasi spirostanol yang relatif tinggi tetapi daun muda mengakumulasi kardenolida. Perbungaan dan buah-buahan yang berkembang kaya akan kedua kelompok steroid. Digitoxigenin adalah komponen utama dari fraksi cardenolide dengan pengecualian perbungaan dan akar, yang terutama mengandung gitoxigenin. Pada fraksi spirostanol proporsi gitoxigenin paling besar terdapat pada daun muda, batang, akar, kuncup bunga dan tanaman yang sedang tumbuh. Digitoxigenin terakumulasi dalam bunga dewasa, buah-buahan dan daun tua (Evans & Cowley 1972).

Campuran sterol yang diisolasi dari biji dan bibit *Digitalis purpurea* mengandung kolesterol, campesterol, stigmasterol, dan -sitosterol. Total kandungan sterol sangat bervariasi dipengaruhi oleh cahaya dan umur tanaman. Bibit yang tumbuh ringan umur 25 hari memiliki kandungan sterol sekitar 8 kali lebih tinggi dari bibit asli per bibit. Tanaman yang ditanam di tempat gelap memiliki kandungan sterol hampir dua kali lipat dari yang ditanam dengan cahaya (Usai et al 2007b). Daun *D. purpurea*

berumur 2 tahun menunjukkan bahwa jumlah digitoxigenin dan gitoxigenin masing-masing berkisar antara 11,34 dan 240,59 mg/kg dan 4,05 dan 178,07 mg/kg, dihitung pada bahan segar (Usai et al 2007a).

SIMPULAN

D. purpurea sangat populer untuk mengatasi gagal jantung kongestif dan telah digunakan sejak 200 tahun yang lalu. Keracunan Digitalis menyebabkan anoreksia, mual, muntah, dan diare, penglihatan kuning atau kuning, munculnya garis-garis kabur, penurunan denyut jantung, dan penurunan berat badan. Bioaktivitas *D. purpurea* antara lain Mengatasi gagal jantung, antioksidan, anti kanker/tumor. *D. purpurea* mengandung glikosida jantung seperti cardenolides, digitoksin, gitoxin, purpureaside A, purpureaside B, acteoside dan purpureaside C yang berhubungan dengan bioaktivitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, A. A., Petschenka, G., Bingham, R. A., Weber, M. G., & Rasmann, S. (2012). Toxic cardenolides: chemical ecology and coevolution of specialized plant-herbivore interactions. *New Phytologist*, 194(1), 28-45.
- Bräuchler, C., Meimberg, H., & Heubl, G. (2004). Molecular phylogeny of the genera *Digitalis* L. and *Isoplexis*

- (Lindley) Loudon (Veronicaceae) based on ITS-and trnL-F sequences. *Plant Systematics and Evolution*, 248(1), 111-128.
- Deluca, M.E., Seldes, A.M., & Gros, E.G. (1989). Biosynthesis of digitoxin in *Digitalis purpurea*. *Phytochemistry*, 28(1), 109-111.
- Evans, F.J., & Cowley, P.S. (1972). Cardenolides and spirostanols in *Digitalis purpurea* at various stages of development. *Phytochemistry*, 11(10), 2971-2975.
- Fujii, Y., Ikeda, Y., & Yamazaki, M. (1989). High-performance liquid chromatographic determination of secondary cardiac glycosides in *Digitalis purpurea* leaves. *Journal of Chromatography*, 479, 319-325.
- Fujii, Y., Ikeda, Y., & Yamazaki, M. (1990). Quantitative determination of digitalis glycosides in *Digitalis purpurea* leaves by reversed-phase thin-layer chromatography. *Journal of liquid chromatography*, 13(10), 1909-1919.
- Fujino, T., Kuroda, M., Matsuo, Y., Kubo, S., Tamura, C., Sakamoto, N., Yoshihiro Mimaki & Hayakawa, M. (2015). Cardenolide glycosides from the seeds of *Digitalis purpurea* exhibit carcinoma-specific cytotoxicity toward renal adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 79(2), 177-184.
- Gavidia, I., Tarrío, R., Rodríguez-Trelles, F., Pérez-Bermúdez, P., & Seitz, H.U. (2007). Plant progesterone 5 β -reductase is not homologous to the animal enzyme. Molecular evolutionary characterization of P5 β R from *Digitalis purpurea*. *Phytochemistry*, 68(6), 853-864.
- Jin, Q., Jin, H.G., Shin, J.E., Hong, J.K., & Woo, E.R. (2011). Phenylethanoid Glycosides from *Digitalis purpurea* L. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 32(5), 1721-1724.
- Kuroda, M., Kubo, S., Matsuo, Y., Atou, T., Satoh, J., Fujino, T., M Hayakawa & Mimaki, Y. (2013). New cardenolide glycosides from the seeds of *Digitalis purpurea* and their cytotoxic activity. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 77(6), 1186-1192.
- Kuate S.P., Padua R.M., Eisenbeiss W.F., Kreis W. (2008) Purification and characterization of malonyl-coenzyme A: 21-hydroxypregnane 21-Omalonyltransferase (Dp21MaT) from leaves of *Digitalis purpurea* L. *Phytochemistry* 69, 619-626.
- Kreis, W., Hensel, A., & Stuhlemmer, U. (1998). Cardenolide Biosynthesis in Foxglove1. *Planta medica*, 64(06), 491-499.
- Lee, J.Y., Woo, E., & Kang, K.W. (2006). Screening of new chemopreventive compounds from *Digitalis purpurea*. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(4), 356-358.
- Lopez-Lazaro M., Palma De La Pena N, Pastor N., Martin-Cordero C., Navarro E., Cortes F., Ayuso M.J., Toro M.V.: Anti-tumor activity of *Digitalis purpurea* L. subsp. heywoodii. *Planta Med* 2003, 69:701-704.
- Matsumoto, M., Koga, S., Shoyama, Y., & Nishioka, I. (1987). Phenolic glycoside composition of leaves and callus cultures of *Digitalis purpurea*. *Phytochemistry*, 26(12), 3225-3227.

- Maier, M.S., Seldes, A.M., & Gros, E.G. (1986). Biosynthesis of the butenolide ring of cardenolides in *Digitalis purpurea*. *Phytochemistry*, 25(6), 1327-1329.
- Medarde, M., Caballero, E., Tomé, F., & San Feliciano, A. (2001). Cardenolides and diterpenes as a source of and model for positive inotropic agents. *Pharmaceutical biology*, 39(sup1), 53-62.
- Navarro, E., Alonso, P.J., Alonso, S.J., Trujillo, J., Pérez, C., Toro, M.V., & Ayuso, M.J. (2000). Cardiovascular activity of a methanolic extract of *Digitalis purpurea* spp. heywoodii. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(3), 437-442.
- Nengroo, Z.R., & Rauf, A. (2020). *Inula racemosa* and *Digitalis purpurea* from Kashmir: fatty acid composition, antioxidant, antibacterial activities, and functional group evaluation. *Flavour and fragrance journal* 35(6), 653-665
- Oh, J.W., Lee, J.Y., Han, S. H., Moon, Y.H., Kim, Y.G., Woo, E.R., & Kang, K.W. (2005). Effects of phenylethanoid glycosides from *Digitalis purpurea* L. on the expression of inducible nitric oxide synthase. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 57(7), 903-910.
- Pérez-Alonso, N., Wilken, D., Gerth, A., Jähn, A., Nitzsche, H.M., Kerns, G., & Jiménez, E. (2009). Cardiotonic glycosides from biomass of *Digitalis purpurea* L. cultured in temporary immersion systems. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 99(2), 151-156.
- Pérez-Bermúdez, P., Moya Garcia, A.A., Tuñón, I., & Gavidia, I. (2010). *Digitalis purpurea* P5βR2, encoding steroid 5β-reductase, is a novel defense-related gene involved in cardenolide biosynthesis. *New Phytologist*, 185(3), 687-700.
- Roca-Pérez L., Boluda R., Gavidia I., Pérez-Bermúdez P. (2004) Seasonal cardenolide production and Dop5br gene expression in natural populations of *Digitalis obscura*. *Phytochemistry* 65,1869–1878
- Schwinger R.H.G., Bundgaard H., Muller-Ehmsen J., Kjeldsen K. (2003) The Na, K-ATPase in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 57:913–920.
- Sharma, A., & Purkait, B. (2012). Identification of medicinally active ingredient in ultra-diluted *Digitalis purpurea*: Fluorescence spectroscopic and cyclic-volta-metric study. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*.
- Suwanditya, R.K., Sumiwi, S.A., & Wardhana, Y.W. (2019). Peran senyawa flavonoid dan glikosida jantung dalam aktivitas kardiotonik. *Farmaka*, 17(1), 58-65.
- Usai, M., Atzei, A.D., & Marchetti, M. (2007). Cardenolides content in wild Sardinian *Digitalis purpurea* L. populations. *Natural Product Research*, 21(9), 798-804.
- Usai, M., Atzei, A.D., & Marchetti, M. (2007b). Cardenolides content in wild Sardinian *Digitalis purpurea* L. populations. *Natural Product Research*, 21(9), 798-804.
- Wiesner, K., & Tsai, T.Y.R. (1986). Some recent progress in the synthetic and medicinal chemistry of cardioactive steroid glycosides. *Pure and Applied Chemistry*, 58(5), 799-810.
- Wu, B., Li, Y., Yan, H., Ma, Y., Luo, H., Yuan, L., S Chen & Lu, S. (2012). Comprehensive transcriptome

analysis reveals novel genes involved in cardiac glycoside biosynthesis and miRNAs associated with secondary metabolism and stress response in *Digitalis purpurea*. *BMC genomics*, 13(1), 1-22.

Yang, B., Liu, H., Yang, J., Gupta, V.K., & Jiang, Y. (2018). New insights on bioactivities and biosynthesis of

flavonoid glycosides. *Trends In Food Science & Technology*, 79, 116-124.

Zahid, H., & Rizwani, G.H. (2016). *Digitalis purpurea* L.: A concise drug review with probable clinical uses. *Hamdard Medicus*, 59(2), 25-32.