

USOS TRADICIONALES Y POTENCIALIDADES DE LA ADELFA PARA EL CONTROL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Ing. Dayne Amaro Sánchez¹, MSc. Conrado Camacho Campo², MSc. Yunel Pérez Hernández³

1. Instituto de Investigaciones Agrícola –Carretera Fontanar-
Wajay, Km 2 1/2, Reparto Abel Santamaría, Boyeros, Ciudad de la
Habana, Cuba.

2. Universidad de Matanzas – Sede “Camilo Cienfuegos”, Vía
Blanca Km. 3, Matanzas, Cuba. Yunel.perez@umcc.cu

Resumen

La adelfa (*Nerium oleander* L.) pertenece a la familia Apocynaceae y se utiliza comúnmente como planta medicinal para el tratamiento de numerosas enfermedades. Todas las partes de la planta son referidas como agentes terapéuticos y tienen usos tradicionales para el tratamiento de problemas en la piel, el tratamiento de la tiña, el cáncer, la epilepsia y trastornos gastrointestinales. Las hojas y la corteza se emplean también como agentes diuréticos y antibacterianos. Estas propiedades se deben a la presencia de numerosos metabolitos secundarios como alcaloides, taninos, flavonoides, triterpenos, esteroides, glucósidos cardiotónicos, terpenoides y antraquinonas; varios de los cuales tienen un efecto antimicrobiano. Estas propiedades sugieren el uso de la adelfa como fuente de metabolitos para el tratamiento de enfermedades infecciosas y contribuir a la solución de uno de los problemas más importante que enfrenta la medicina actualmente, que es la resistencia de los microorganismos patógenos o los antibióticos convencionales.

Palabras claves: *Etnobotánica, Fitoquímica, Flavonoides, Nerium oleander*

Introducción

La resistencia a antibióticos comerciales por los microorganismos patógenos, constituye uno de los problemas más serios y generalizados a nivel mundial. Aunque fueron desarrollados nuevos antibióticos en las últimas tres décadas, la resistencia aumentó de manera alarmante (Thabit *et al.*, 2015). Este fenómeno ocurre cuando los microorganismos son capaces de sobrevivir en presencia de fármacos que normalmente inhiben su crecimiento.

Se estima actualmente que aproximadamente 700 000 personas mueren cada año debido a las infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos comerciales, y este número se considera que aumente hasta alcanzar la cifra de 10 millones para el año 2050. El uso excesivo e inapropiado de estos medicamentos, es la causa fundamental de la situación compleja que existe con relación a la resistencia a antibióticos. Este hecho hace ineficaces y costosos los tratamientos médicos para el control de enfermedades infecciosas comunes (Djeussi *et al.*, 2013).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas dio a conocer algunos microorganismos que muestran resistencia a numerosas clases de antibióticos, y plantea que la búsqueda de nuevos antibióticos con diferentes mecanismos de inhibición, constituye un tema de máxima prioridad. Entre estos patógenos se encuentran: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. (Boucher *et al.*, 2009).

Esta problemática también es patente en animales afectivos o de interés zootécnico. La incidencia elevada de enfermedades infecciosas como la mastitis, en las unidades de producción ganaderas, provocan pérdidas económicas cuantiosas. Por estas razones, numerosos científicos de diferentes ramas, trabajan en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos de origen vegetal con actividades antibacterianas (Wikaningtyas y Sukandar, 2016). Esto se debe a que las plantas constituyen un reservorio enorme de metabolitos con propiedades biológicas disímiles. Además, estos compuestos son generalmente seguros para el consumo, más accesibles y de bajo costo (Ekaluo *et al.*, 2015; Rossiter *et al.*, 2017).

La familia Apocynaceae posee varios géneros y numerosas especies que son descritas como medicinales y portadoras de diversas propiedades biológicas. *Nerium oleander* L. es una especie perteneciente a esta familia, la cual se utiliza tradicionalmente para el tratamiento de diferentes padecimientos como problemas de la piel, la tiña, el cáncer, la epilepsia y trastornos gastrointestinales. Las hojas y la corteza también se emplean como agentes tónicos cardíacos, antibacterianos y diuréticos (Bai *et al.*, 2010; Suganya *et al.*, 2012).

Estas propiedades se deben a numerosos metabolitos secundarios presentes en los diferentes órganos de la planta. Sin embargo, aunque esta planta es referida por numerosos autores con potencialidades para el control de microorganismos patógenos, es necesario

analizar estas propiedades en las plantas locales, ya que la expresión metabólica de estos compuestos varía debido a numerosos factores como el clima, el genotipo, la edad fisiológica de la planta, el momento de la colecta, entre otros (Bourkhiss *et al.*, 2011). El objetivo del presente trabajo es actualizar la información científica sobre los usos etnobotánicos de la planta *Nerium oleander* L., conocida como la adelfa y sus potencialidades para el control de enfermedades provocadas por microorganismos a partir de las propiedades fitoquímicas que presenta esta especie.

Desarrollo

Ubicación taxonómica y características botánicas de *Nerium oleander* L.

Ubicación taxonómica

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Subdivisión: Spermatophyta

Clase: Magnoliatae

Orden: Genantiales

Familia: Apocynaceae

Género: *Nerium*

Especie: *Nerium oleander* L.

Características botánicas de *Nerium oleander* L.

La adelfa, laurel de flor o laurel de rosa como se conoce comúnmente, es una planta originaria del Mediterráneo y se distribuye principalmente a lo largo de toda la región. Es un arbusto o árbol pequeño de hasta 6 metros de altura. Las hojas son linear-lanceoladas o estrechamente elípticas, opuestas o verticiladas en números de 3-4, con los nervios muy marcados, peciolados, coriáceos, glabros y el pecíolo entre 2 y 12 mm de longitud (Figura 1).



Figura 1. Parte superior de una planta de *Nerium oleander* L. Fuente: Santiago Sánchez García.

La inflorescencia es una cima pauciflora, corimbiforme y terminal. Las flores son bracteadas, pediceladas y de diferentes colores según la variedad. El cáliz es más o menos rojizo, con lóbulos lanceolados, agudos y con pelos glandulares en cara interna. La corona es rosada, rara vez blanca, con tubo y lóbulos truncados oblicuamente en el ápice. La corona es del mismo color que la corola (Roig, 1992) (Figura 2).



Figura 2. Características de la inflorescencia y de las flores de *Nerium oleander* L. Fuente: Santiago Sánchez García.

Los estambres con la parte fértil están encerrados en el tubo de la corola. Los filamentos entre 1,7 y 2,2 mm; las anteras de 3,5 a 5,0 mm, prolongadas en apéndices plumosos de 10-13 mm que sobresalen del tubo de la corola. El estilo de 12 a 15 mm, que se ensancha gradualmente hacia el estigma. Los folículos son fusiformes, más o menos pelosos y pardos (Figura 3). Las semillas cónicas, densamente pelosas, pardas, con penacho de pelos de 7-20 mm, pardo (Figura 4).

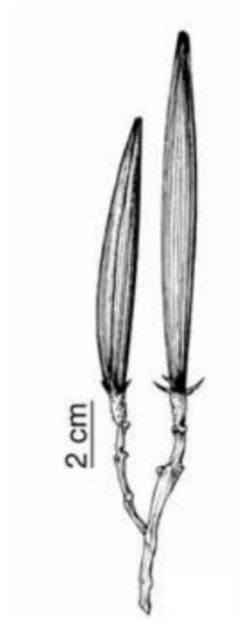


Figura 3. Frutos de *Nerium oleander* L. Izquierda: fotografía, derecha: esquema. Fuente: Santiago Sánchez García.

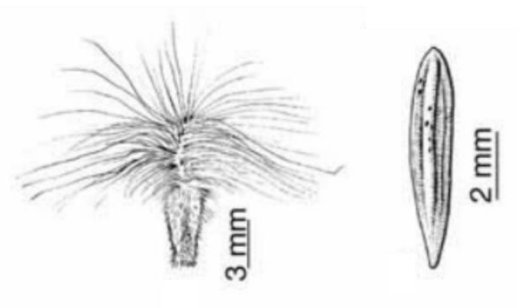


Figura 4. Frutos de *Nerium oleander* L. Izquierda: fotografía, derecha: esquema. Fuente: Santiago Sánchez García.

Importancia y usos tradicionales de *Nerium oleander* L.

Nerium oleander L. se utiliza como planta medicinal para el tratamiento de numerosas enfermedades. Todas las partes de la planta son referidas como agentes terapéuticos y tienen usos tradicionales para el tratamiento de varios padecimientos como problemas en la piel, el tratamiento de la tiña, el cáncer, la epilepsia y trastornos gastrointestinales. Las hojas y la corteza se emplean como agentes diuréticos y antibacterianos (Bai *et al.*, 2010; Suganya *et al.*, 2012).

Las hojas de la variedad de las flores blancas fueron prescritas para su aplicación externa en enfermedades crónicas de la piel como la lepra, mientras que el polvo de las raíces mezclado con agua, se utiliza para aliviar enfermedades venéreas. Todas las partes de la planta, especialmente las raíces, son venenosas cuando se emplean internamente (Chaudhary *et al.*, 2015).

En estudios homeopáticos, la tintura de hojas de la variedad de flores rojas se utilizó en enfermedades nerviosas como hemiplegia y condiciones paralíticas bajo estricta supervisión médica. Otras propiedades referidas para esta especie son hepatoprotectora (Singhal, 2011), anticancerígena (Montano, 2013), antidiarreica y citotóxica (Hassan, 2011), larvicida (Raveen, 2014), antihelmíntica (Native, 2014) y antiúlceras (Sabira, 1998).

Contrario a las propiedades medicinales mencionadas anteriormente, *Nerium oleander* L. está descrita como una planta venenosa debido a un número de componentes que pueden mostrar señales de toxicidad. La exposición tóxica de humanos y diferentes especies de animales ocurre a través de diferentes regiones geográficas donde crecen estas plantas. La mortalidad humana está asociada con la ingestión de la planta pero es muy baja; sin embargo, los animales que consumen esta planta, como el ganado (Aslani y Rezakhani, 2000), el caballo (Hughes *et al.*, 2002) y la cabra, entre otros, con frecuencia se encuentran muertos debido a disfunciones cardíacas.

Esta especie contiene una mezcla de glucósidos cardiotónicos muy tóxicos, donde sobresalen los compuestos oleandrina y neriina (Aslani *et al.*, 2007). El efecto tóxico de los glucósidos cardiotónicos de *Nerium oleander* está relacionado con la inhibición de la bomba ATPasa Na⁺-K⁺ de la membrana plasmática (Barbosa *et al.*, 2008).

Otra aplicación de esta especie está relacionada con la preservación de maderas. Goktas *et al.* (2007) emplearon exitosamente los extractos etanólicos de hojas y flores de *Nerium oleander* L. como preservante de la madera de pino (*Pinus sylvestris* L.), ya que fueron efectivos contra el ataque de los hongos patógenos *Postia placenta* (Fr.) y *Trametes versicolor* (L. Fr.). En la Tabla 1 se muestran algunos usos tradicionales de *Nerium oleander* L., descritos por diferentes autores.

Tabla 1. Principales propiedades y aplicaciones tradicionales y actuales de *Nerium oleander* L.

| Aplicaciones y propiedades | Autor |
|--|-------------------------------|
| Asma, abscesos, epilepsia, malaria, soriasis, herpes y algunos tumores | Langford y Boor (1996) |
| Enfermedades cardíacas, asma, cáncer y epilepsia | Siddiqui (1997) |
| Tónico cardíaco, diurético, molusquicidas e insecticida, | Al-Yahya <i>et al.</i> (2000) |

| | |
|--|---------------------------------|
| problemas en la piel, mordidas de serpientes | |
| Anticancerígena | Manna <i>et al.</i> (2000) |
| Antiinflamatoria, antibacterial y anticancerígena | Zibbu y Batra (2010) |
| Anticonvulsiva, antidiabética y anticancerígena | Tannu (2011) |
| Antioxidante, antibacteriana y citotóxica | Namian <i>et al.</i> (2013) |
| Antiinflamatoria, antioxidante, antibacteriana y antifúngica | Kumar (2013) |
| Analgésica, antidiabética, antiinflamatoria, antibacteriana, anticancerígena, antifúngica, antimitótica e insecticida. | Fartyal y Kumar (2014) |
| Herbicida | Al-Samarai <i>et al.</i> (2018) |

Propiedades fitoquímicas de *Nerium oleander* L.

Nerium oleander L. es rico en compuestos orgánicos activos. Entre las principales clases de metabolitos secundarios presentes en esta especie están: alcaloides, flavonoides, glucósidos, taninos, terpenos, esteroides, fenoles, saponinas. Otros metabolitos primarios presentes en los extractos son las proteínas y los carbohidratos. Extractos etanólicos de hojas de *Nerium oleander* L. mostraron la presencia de carbohidratos, proteínas, alcaloides, glucósidos cardiotónicos y taninos; mientras que en los extractos acetónicos se observaron alcaloides, glucósidos cardiotónicos y taninos (Suganya *et al.*, 2012). En la Tabla 2 se muestran los resultados del tamizaje fitoquímico a esta especie con el uso de diferentes extractos y órganos de la planta.

Tabla 2. Principales metabolitos de *Nerium oleander* L.

| Extracto | Metabolitos | Autor |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Metanólico de hojas | Polifenoles | Garima (2011) |
| Etanólicos de hojas | Polisacáridos pécticos fundamentalmente ácido galactomérico, ramnosa, arabinosa y galactosa, triterponoides: ácidos nericomárico e isoneriu-comárico. | (Pegah, 2013) |
| Acuosos y etanólicos de hojas | Alcaloides, taninos, flavonoides, aminoácidos, fenoles, terpenos, carbohidratos. | Al-Obaidi (2014) |
| Etanólicos de flores | Alcaloides, taninos, flavonoides, triterpenos, esteroides, glucósidos | Nitave y Patil (2015) |

| | | |
|---|---|--------------------------------|
| | cardiotónicos, terpenoides, proteínas, carbohidratos, antraquinonas, aminoácidos. | |
| Éter petróleo, cloroformo, metanol y acuosos de hojas | Alcaloides, flavonoides, carbohidratos, glucósidos, taninos, terpenoides, esteroides, fenoles. | Chaudhary <i>et al.</i> (2015) |
| Acuosos y etanólicos de hojas | Alcaloides, fenoles, glucósidos cardiotónicos, flavonoides, saponinas, terpenos, taninos y cumarinas. | About (2015) |
| Metanólicos y etanólicos de hojas y tallos | Fenoles, esteroides, saponinas, taninos, cumarinas y azúcares reductores. | Bameta <i>et al.</i> (2017) |

Propiedades antimicrobianas de *Nerium oleander* L.

Los compuestos antimicrobianos son un grupo de sustancias químicas que son producidas sintética o biosintéticamente, y que pueden destruir o suprimir el crecimiento y el metabolismo de diferentes microorganismos (Lavanya y Brahma Prakash, 2011). Las plantas de importancia farmacológica poseen una fuente de agentes antimicrobianos que sirven de medicamentos en numerosos países (Mahesh y Satish, 2008).

Varios estudios confirman la importancia de esta especie como fuente de metabolitos con propiedades antibacterianas (Tabla 4). En trabajos realizados por Malik *et al.* (2015) se observó una fuerte actividad antibacteriana frente a *Pseudomonas aureaginosa* en una dosis de 900 mg.mL⁻¹, aunque también hubo actividad frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Tabla 4. Propiedades antimicrobianas de extractos de *Nerium oleander* L.

| Extracto | Microorganismo | Autor |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| Metanólico de hojas | <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. Albedinis | Boulenouar (2009) |
| Metanólico de hojas | <i>Staphylococcus typhi</i> | Jeyachandran <i>et al.</i> (2010) |
| Etanólico de hojas y raíces | <i>Bacillus pumilus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Aspergillus niger</i> | Zibbu y Batra (2010) |
| Extractos metanólicos de flores | <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Staphylococcus</i> | Nagwa <i>et al.</i> (2010) |

| | | |
|--|--|-------------------------------|
| | <i>aureus</i> | |
| Etanólico de hojas | <i>Staphylococcus aureus</i> | Wong <i>et al.</i> (2013) |
| Extractos metanólicos de hojas y flores | <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Erwinia carotovora</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus pumillus</i> | Namian <i>et al.</i> (2013) |
| Etanólico de hojas | <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Klebsiella</i> spp. | Aboud (2015) |
| Etil etanólico de hojas y raíces | Hongos fitopatógenos: <i>Postia placenta</i> y <i>Trametes versicolor</i> | Malik <i>et al.</i> (2015) |
| Extractos acuosos y etnólicos de hojas | <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Aboud (2015) |
| Extractos acuosos y etanólicos de flores | <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus flavus</i> | Nitave y Patil (2015) |
| Clorofórmico, metanólico, acetónico y etanólico de hojas | <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Sclerotium rolfsii</i> and <i>Macrophomina phaseolina</i> | Siddiqui <i>et al.</i> (2016) |
| Metanólicos de hoja y tallo | <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> | Bameta <i>et al.</i> (2017) |

Estudios antibacterianos similares con extractos de *Nerium indicum* L., mostraron un efecto antibacteriano con extractos acetónicos y etanólicos de hojas, frente *Pseudomonas aureaginosa*. Este microorganismo patógeno provoca infecciones nosocomiales y tiene la capacidad de resistir muchos antibióticos y sustancias antisépticas (Chetwani *et al.*, 2017).

La actividad antibacteriana se asoció a la presencia de varios metabolitos secundarios observados en esta especie como son alcaloides, flavonoides, taninos y glucósidos cardiotónicos. En investigaciones relacionadas, se planteó que la mayor actividad de *Nerium oleander* L. puede estar relacionada con la presencia de saponinas y terpenoides (Santhi *et al.*, 2011; Malik *et al.*, 2015).

Los trabajos fitoquímicos demuestran las potencialidades del *Nerium* como fuente de metabolitos secundarios, con diversas actividades biológicas que pueden ser utilizados para el desarrollo de diferentes sectores como la medicina y la agricultura. Sin embargo, es necesarios continuar con otros trabajos importantes como el aislamiento de los principios activos; así como estudios de toxicidad que permitan establecer un criterio de seguridad para el uso de la adelfa en enfermedades infecciosas.

Conclusiones

La adelfa (*Nerium oleander* L.) es una planta de amplia distribución en Cuba que se utiliza con fines ornamentales, pero también con otros propósitos como el tratamiento de problemas de la piel, la tiña, el cáncer, la epilepsia y trastornos gastrointestinales. Estas propiedades biológicas están asociadas a diferentes compuestos químicos que produce la planta como consecuencia del metabolismo secundario. Entre los metabolitos más importantes que se observaron en esta planta están: alcaloides, taninos, flavonoides, triterpenos, esteroides, glucósidos cardiotónicos, terpenoides, proteínas, carbohidratos, antraquinonas y aminoácidos. La basta composición fitoquímica de esta planta sugiere diferentes usos en el sector agropecuario y en la medicina, y una fuente de principios activos para el desarrollo farmacéutico.

Bibliografía

ABOUD, A. S. Antimicrobial activities of aqueous and ethanolic extracts from *Nerium oleander* used in the treatment of burns infections isolates. *J. of Pharm., Chemical and Biol. Sci*, no. 4, vol. 2, 2015, pp. 248-258.

AL- OBAIDI, O. H. S. Studies on antibacterial and anticancer activity of *Nerium oleander* extracts. *Eur. Chem. Bull*, no. 3, vol. 3, 2014, pp. 259-262.

AL-SAMARAI, G. F., WAEL. M. M., AND AL-HILALI, M. Reducing environmental pollution by chemical herbicides using natural plant derivatives – allelopathy effect. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, no. 3, vol., 25, 2018, pp. 449–452.

AL-YAHYA, M. A., AL-FARHAN, A. H. AND ADAM, S .E. I. Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia*, no. 4, vol. 71, 2000, pp. 385-391.

ASLANI, M. R. AND REZAKHANI, A. A case report of oleander (*Nerium oleander*) intoxication in cattle. *Int J Trop Agric*, vol. 18, 2000, pp. 185–187.

ASLANI, M. R., MOVASSAGHI, A. R., JANATI-PIROUZ, H., KARAZMA, M. Experimental oleander (*Nerium oleander*) poisoning in goats: a clinical and pathological study. *Iran J Vet Res*, vol. 8, 2007, pp. 58–63.

BAI, L., ZHAO, M., TOKI, A., SAKAI, J., YANG, X. Y., BAI, Y., ANDO, M., HIROSE, K. AND ANDO, M. Three new cardenolides from methanol extract of stems and twigs of *Nerium oleander*. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), vol. 58, 2010, pp. 1088–1092.

BAMETA, A., KUMARI, A. AND UPADHYAYA, A. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Nerium oleander* L. *International Journal of Biology Research*, no. 3, vol. 2, 2017, pp. 29-32.

BARBOSA, R. R., FONTENELE-NETO, J. D. AND SOTO-BLANCO, B. Toxicity in goats caused by oleander (*Nerium oleander*). *Res Vet Sci*, Vol. 85, 2008, pp. 279–281.

BOUCHER, H. W., TALBOT, G. H., BRADLEY, J. S., EDWARDS, J. E., GILBERT, D., RICE, L. B. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! an update from the infectious diseases Society of Smerica. *Clin. Infect. Dis*, vol. 48, 2009, pp. 1–12.

BOULENOUAR, N., MAROUF, A. AND CHERITI, A. Effect of Some Poisonous Plants Extracts on *Fusarium oxysporum* f. sp. albedinis. *J. Biol. Sci.*, vol. 9, 2009, pp. 594-600.

BOURKHISS, M., HNACH, M., LAKHLIFI, T., BOUGHDAD, A., FARAH, A. AND SATRANI, A. Effect of age and vegetative stage on essential oil content and chemical composition of *Thuya articulata*. *Les Technologies de Laboratoire*, no. 23, vol. 6 2011, pp. 64–68.

CHAUDHARY, K., PRASAD, N.D. AND SANDHU, B.S. Preliminary pharmacognostic and phytochemical studies on *Nerium oleander* Linn. (White cultivar). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, no. 1, vol. 4, 2015, pp. 185-188.

CHETWANI, K., AGNIHOTRI, R. K. AND CHATURVEDI, P. Aqueous, acetone and ethanolic extract of *Nerium indicum* L. as potential antibacterial agent against *Pseudomonosa aeruginosa*. *International Journal of Applied Environmental Sciences*, no. 9, vol. 12, 2017, pp. 1721-1732.

DJEUSSI, D. E., NOUMEDEM, J. A., SEUKEP, J. A., FANKAM, A. G., VOUKENG, I. K. AND TANKEO, S. B. Antibacterial activities of selected edible plants extracts against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *BMC. Complement Altern Med*, vol. 13, 2013, pp. 164-170.

EKALUO, U. B., IKPEME, E. V., UDENSI, O. U., EKERETTE, E. E., USEN, S. O. AND USOROH, S.F. Comparative in vitro assessment of drumstick (*Moringa oleifera*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf extracts for antioxidant and free radical scavenging activities. *Res. J. Med. Plant*, vol. 9, 2015, pp. 24-33.

FARTYAL, M. AND KUMAR, P. Evaluation of antimicrobial efficacy of flavonoids, alkaloids and steroids of *Nerium oleander* Linn against some pathogenic bacteria. *Int. J. Drug Dev. & Res*, no. 3, vol. 6, 2014, pp. 119-127.

GARIMA, Z. *In vitro* and *in vivo* determination of phenolic contents and antioxidant activity of desert plants of Apocynaceae family. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*, no. 1, vol. 5, 2011, pp. 0974-2441.

GOKTAS, O., MAMMADOV, R., DURU, M. E., OZEN, E. Y COLAK, A. M. Application of extracts from the poisonous plant, *Nerium oleander* L., as a wood preservative. *African Journal of Biotechnology*, no. 17, vol. 6, 2007, pp. 2000-2003.

HASSAN, M. M. Studies on the antidiarrhoeal, antimicrobial and cytotoxic activities of ethanol-extracted leaves of yellow oleander. *Open Veterinary Journal*, vol. 1, 2011, pp. 2218-6050.

HUGHES, K.J., DART, A.J. AND HODGSON, D.R. Suspected *Nerium oleander* (Oleander) poisoning in a horse. *Aust Vet J*, vol. 80, 2002, pp. 412–415.

JEYACHANDRAN, R., BASKARAN, W. AND CINDRELLA, L. Screening of phytochemical and antibacterial potential of four Indian medicinal plants. *Libyan Agriculture Research Center Journal International*, no. 5, vol. 1, 2010, pp. 301-306.

KUMAR, R. Antibacterial activity of ethanolic extract of *Nyctanthes arbor-tristis*, *Nerium oleander*. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, no. 3, vol. 1, 2013, pp. 311-313.

LANGFORD, S.D. AND BOOR, P.J. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*, vol. 109, 1996, pp. 1-13.

LAVANYA, G. AND BRAHMAPRAKASH, G. P. Phytochemical screening and antimicrobial activity of compounds from selected medicinal and aromatic plants. *Int. J. Sci. & Nature*, no. 2, vol. 2, 2011, pp. 287-291.

MAHESH, B. AND SATISH, S. Antimicrobial activity of some important medicinal plant against plant and human pathogens. *World J. Agri. Sci*, vol. 4, 2008, pp. 839-843.

MALIK, R., BOKHARI, T. Z., SIDDIQUI, M. F., YOUNIS, U., HUSSAIN, M. I. AND KHAN, I. A. Antimicrobial activity of *Nerium oleander* L. and *Nicotiana tabacum* L.: a comparative study. *Pak. J. Bot*, no. 4, vol. 47, 2015, pp. 1587-1592.

MANNA, S. K., SAH, N. K., NEWMAN, R. A., CISNEROS, A., AGGARWAL, B. B. Oleandrin suppresses activation of nuclear transcription factor NF-kB activator protein-1, and c-Jun NH2-terminal kinase. *Cancer Res*, vol. 60, 2000, pp. 3838-3847.

MONTANO, A. Hydroalcoholic extract from the leaves from of *Nerium oleander* inhibits glycolysis and selective killing of lung cancer cells. *Cancer*, vol. 3, 2013, pp. 0032-0943.

NAGWA, M., EL SAWI, N., GEWEELY, S., QUSTI, S., MOHAMED, M. AND KAMEL, A. Cytotoxicity and antimicrobial activity of *Nerium oleander* extracts. *Journal of Applied Animal Research*, no. 1, vol. 37, 2010, pp. 25-31.

NAMIAN, P., TALEBI, T., GERMI, K. G. AND SHABANI, F. Screening of biological activities (antioxidant, antibacterial and antitumor) of *Nerium oleander* leaf and flower extracts. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. AJPCT, no. 4, vol. 1, 2013, pp. 378-384.

NATIVE. Comparative evaluation of anthelmintic activity of *Nerium indicum*, mill flower extract and punica Granatum Linn. Peel & seed extract 1:1 ratio & their phytochemical screening. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, no. 6, vol. 3, 2014, pp. 1438-1447.

NITAVE, S. A. AND PATIL, V. A. Study of ANTIBACTERIAL and antifungal activity of *Nerium oleander* flower extract and its phytochemical screening. *World Journal of Pharmaceutical Research*, no. 1, vol. 5, 2015, pp. 640-647.

PEGAH, N. Screening of biological activities (antioxidant, antibacterial and antitumor) of *Nerium oleander* leaf and flower extracts. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, vol. 3, 2013, pp. 2321 – 2748.

RAVEEN, R. Larvicidal activity of *Nerium oleander* L. (Apocynaceae) flower extracts against *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). *IJMR*, no. 1, vol. 1, 2014, pp. 2348-5906.

ROIG, J.T. Plantas Medicinales, aromáticas y venenosas de Cuba. Tomo II. Editorial Científico-Técnica, la Habana, 1992.

ROSSITER, S. E., FLETCHER, M. H., AND WUEST, W. M. Natural products as platforms to overcome antibiotic resistance. *Chem. Rev.* vol. 117, 2017, pp. 12415–12474.

SABIRA, B. Bio-active cardenolides from the leaves of *Nerium oleander*. *Elsevier Science*, no. 98, vol. 2, 1998, pp. 523-528.

SANTHI, R., LAKSHMI, G., PRIYADHARSHINI, A. M. AND ANANDRAJ, L. Phytochemical screening of *Nerium oleander* leaves and *Momordica charantia* leaves. *International Research Journal of Pharmacy*, no. 1, vol. 2, 2011, pp. 131-135.

SIDDIQUI, I., BOKHARI, N. A. AND PERVEEN, K. Antifungal ability of *Nerium oleander* against *Fusarium oxysporum*, *Sclerotium rolfsii* and *Macrophomina phaseolina*. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, no. 1, vol. 26, 2016, pp. 269-274.

SINGHAL, K.G. AND GUPTA, G.D. Some Central Nervous System activities of *Nerium oleander* Linn (Kaner) flower extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* August, no. 4, vol. 10, 2011, pp. 455-461.

TANNU, E. Antimicrobial activity of *Nerium oleander* stem extract. *International Journal of Pharma Professional's Research*, no. 1, vol. 2, 2011, pp. 210-211.

THABIT, A. K., CRANDON, J. L., AND NICOLAU, D. P. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin. Pharmacother*, vol. 16, 2015, pp. 159–177.

WIKANINGTYAS, P. AND SUKANDAR, E.Y. The antibacterial activity of selected plants towards resistant bacteria isolated from clinical specimens. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, no. 1, vol. 6, 2016, pp. 16–19.

WONG, S. K., YAU, Y. L. AND ERIC, W. C. Botany, uses, phytochemistry and pharmacology of selected Apocynaceae species: A review. *Pharmacognosy Communications*, no. 3, vol. 3, 2013, pp. 2-11.

ZIBBU, G. AND BATRA, A. A review on chemistry and pharmacological activity of *Nerium oleander* L. *J. Chem. Pharm. Res*, no. 6, vol. 2, 2010, pp. 351-358.