

REVIEW: Senyawa Biflavonoid pada *Selaginella* Pal. Beauv. dan Pemanfaatannya

Review: Biflavonoid compounds of *Selaginella* Pal. Beauv. and its benefit

AHMAD DWI SETYAWAN^{1,2,♥}, LATIFAH KOSIM DARUSMAN³

¹Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126.

²Program Doktor, Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor (IPB) Bogor 16680.

³Departemen Kimia, FMIPA, Institut Pertanian Bogor (IPB) Bogor 16680.

Diterima: 2 Januari 2008. Disetujui: 31 Januari 2008.

ABSTRACT

In the present day, medicinal plants increasingly play important role in human health, while about 60-75% of world population depending on plants and their extracts for medication. *Selaginella* Pal. Beauv. (Selaginellaceae Reichb.) is a potent medicinal plant source. This plant contains biflavonoid compounds, a dimeric form of flavonoids. Flavonoids are secondary metabolite that is most used in medical purposes. They are often occurred in daily consumed vegetables and fruits. Chemical constituents of flavonoids are very diverse, because they are generated in many biosynthetic methods. There are many biflavonoid compounds of *Selaginella*, i.e. amentoflavone, 2',8"-biapigenin, ginkgetin, heveaflavone, hinokiflavone, isocryptomerine, kayaflavone, podocarpusflavone A, robustaflavone, sumaflavone, and taiwaniaflavone. For the plants, these biflavonoid are used to response environmental condition such as defense against pests, diseases, herbivory, and competitions; while for the people, these compounds are used as antioxidant, anti-inflammatory, anti cancer, antimicrobial (antivirus, antibacterial, anti fungal, antiprotozoan), neuroprotective, vasorelaxant, anti UV-irradiation, antispasmodic, anti allergic, antihemorrhagic, antinociceptive, etc. The antioxidant purpose of biflavonoid is the most important activities of this secondary metabolite. It is related to the anti cancer and anti-inflammatory functions. The antioxidant of biflavonoid is more powerful than β -carotene, vitamin C and E. In the future, *Selaginella* research exhaustively needs to be conducted on morphological and molecular characteristics. It deeply needs to explore on biflavonoid and other natural products constituents, and it also needs to search on their bioactivities.

© 2008 Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta

Key words: flavonoid, biflavonoid, *Selaginella*.

PENDAHULUAN

Tumbuhan obat sejak jaman dahulu hingga kini menjadi penyokong utama kesehatan umat manusia. Sekitar 60-75% penduduk bumi menggantungkan kesehatannya pada tumbuhan (Farnsworth, 1994; Joy dkk., 1998; Harvey, 2000). Tumbuhan dan mikrobia merupakan sumber utama metabolit sekunder (Hayashi dkk., 1997; Armaka dkk., 1999; Lin dkk., 1999; Basso dkk. 2005), dan secara konsisten menjadi sumber utama obat-obatan terbaru (Harvey, 2000), baik berupa senyawa fenolat, alkaloid, terpenoid, maupun asam amino non protein (Smith, 1976). Di bumi terdapat 250.000-500.000 spesies tumbuhan (Borris, 1996), 1-10%-nya digunakan untuk bahan makanan (Moerman, 1996), 80.000 spesies untuk pengobatan, dan 5000 spesies untuk mengobati penyakit tertentu. Sebagian besar tumbuhan obat dikoleksi langsung dari alam, sehingga memerlukan budidaya agar kelestariannya terjamin (Joy dkk., 1998).

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang paling beragam dan tersebar luas. Sekitar 5-10% metabolit sekunder tumbuhan adalah flavonoid, dengan struktur kimia dan peran biologi yang sangat beragam (Macheix dkk.,

1990). Senyawa ini dibentuk dari jalur shikimate dan fenilpropanoid (Harborne, 1989), dengan beberapa alternatif biosintesis (Robards dan Antolovich, 1997). Flavonoid merupakan turunan fenol yang memiliki struktur dasar fenilbenzopiron (tokoferol) (Middleton dkk., 2000), dicirikan oleh kerangka 15 karbon (C6-C3-C6) yang terdiri dari satu cincin teroksidasi dan dua cincin aromatis (Gambar 1). Substitusi gugus kimia pada flavonoid umumnya berupa hidroksilasi, metoksilasi, metilasi dan glikosilasi (Harborne, 1980). Klasifikasi flavonoid sangat beragam, di antaranya ada yang mengklasifikasikan flavonoid menjadi flavon, flavanon, isoflavon, flavanol, flavanon, antosianin, dan kalkon (Porter, 1994; Ferreira dan Bekker, 1996, 1999; Ferreira dkk., 1999). Lebih dari 6467 senyawa flavonoid telah diidentifikasi dan jumlahnya terus meningkat (Harborne dan Baxter, 1999). Kebanyakan flavonoid berbentuk monomer, tetapi terdapat pula bentuk dimer (biflavonoid), trimer, tetramer, dan polimer (Perruchon, 2004).

Flavonoid merupakan pigmen tumbuhan dengan warna kuning, kuning jeruk, dan merah (Timberlake dan Henry, 1986; Brouillard dan Cheminant, 1988); dapat ditemukan pada buah, sayuran, kacang, biji, batang, bunga, herba, rempah-rempah, serta produk pangan dan obat dari tumbuhan seperti minyak zaitun, teh, cokelat, anggur merah, dan obat herbal (Middleton dkk., 2000; Herrmann, 1976). Senyawa ini berperan penting dalam menentukan warna, rasa, bau, serta kualitas nutrisi makanan (Macheix dkk., 1990). Tumbuhan umumnya hanya menghasilkan

♥ Alamat korespondensi:

Jl. Ir. Sutami 36A Surakarta 57126
Tel. & Fax.: +62-271-663375
e-mail: unsjournals@gmail.com

senyawa flavonoid tertentu. Keberadaan flavonoid pada tingkat spesies, genus atau familia menunjukkan proses evolusi yang terjadi sepanjang sejarah hidupnya. Bagi tumbuhan, senyawa flavonoid berperan dalam pertahanan diri terhadap hama, penyakit (Dixon, 2002), herbivori, kompetisi, interaksi dengan mikrobial (Madhuri dan Reddy, 1999), dormansi biji (Debeaujon dkk., 2000; Pourcel dkk., 2005), pelindung terhadap radiasi sinar UV (Winkel-Shirley dkk., 2002), molekul sinyal pada berbagai jalur transduksi, serta molekul sinyal pada polinasi dan fertilitas jantan (Madhuri dan Reddy, 1999).

Bagi manusia, flavonoid berguna sebagai antioksidan (Letan 1966; Nakatani, 1990), antimikrobia (Nishino dkk, 1987; Harborne dan Williams, 2000), antibakteri (Middleton dan Kandswami, 1993), antivirus (Harborne dan Williams, 2000), anti-inflamasi, anti alergi (Middleton dan Kandswami, 1992, 1993), anti mutagenik (Edenharder dkk., 1993), anti klastogenik (Heo dkk., 1992) anti kanker (Verma dkk., 1988; Dreschner dkk., 1991; Middleton dan Kandswami, 1993), anti-platelet (Harborne dan Williams, 2000), dan lain-lain. Di sisi lain dilaporkan pula bahwa flavonoid dapat menyebabkan kerusakan DNA (Shimoi dkk., 1996; Leung dkk., 2005), mutasi (Rueff dkk., 1992) dan apoptosis (Salti dkk., 2000; Leung dkk., 2005). Kajian terhadap flavonoid tidak hanya karena peran biologinya, tetapi lebih karena potensinya sebagai obat (Ross dan Kasum, 2002).

Salah satu struktur flavonoid yang bernilai tinggi sebagai bahan obat adalah biflavonoid. Di Asia Timur biflavonoid banyak dihasilkan dari daun *Ginkgo biloba* L. dengan kandungan utama ginkgetin (Krauze-Baranowska dan Wiart, 2002; Dubber, 2005). Di Afrika sub Sahara biflavonoid banyak dihasilkan dari biji *Garcinia cola* Heckel dengan kandungan utama kolaviron (Iwu dan Igboko, 1982; Iwu, 1985, 1999; Iwu dkk., 1987, 1990; Braide, 1989, 1993; Forombi dkk., 2005). Di Eropa biflavonoid banyak dihasilkan dari herba *Hypericum perforatum* L. dengan kandungan utama amentoflavin (Berghofer dan Holzl, 1987, 1989; Nahrstedt dan Butterweck, 1997; Borlis dkk., 1998; Tolonen, 2003; Kraus, 2005). *Selaginella* Pal. Beauv. (Selaginellaceae Reichb.) sangat berpotensi sebagai sumber biflavonoid. Tumbuhan ini dapat menghasilkan berbagai jenis biflavonoid, tergantung spesiesnya, serta memiliki sebaran yang bersifat kosmopolitan sehingga dapat dibudidayakan hampir di seluruh permukaan bumi. Dalam tulisan berikut dibahas keanekaragaman senyawa biflavonoid pada *Selaginella* dan pemanfaatannya. Peristilahan yang digunakan merujuk pada *Glossarium Istilah Asing-Indonesia* (2006).

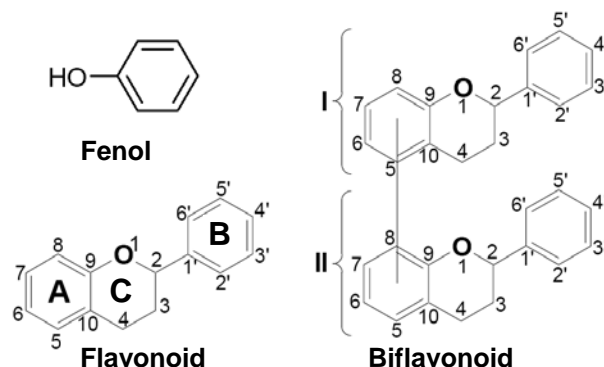
BIOKIMIA BIFLAVONOID

Definisi

Biflavonoid (atau biflavanil, flavandioliol) merupakan dimer flavonoid yang dibentuk dari dua unit flavon atau dimer campuran antara flavon dengan flavanon dan/atau auron (Geiger dan Quinn, 1976; DNP, 1992; Ferreira dkk., 2006). Struktur dasar biflavonoid adalah 2,3-dihidroapigeninil-(I-3',II-3')-apigenin (Gambar 1.). Senyawa ini memiliki ikatan interflavanil C-C antara karbon C-3' pada masing-masing flavon. Beberapa biflavonoid dengan ikatan interflavanil C-O-C juga ada (Bennie dkk., 2000; Bennie dkk., 2001; Bennie dkk., 2002; Ferreira dkk., 2006).

Biflavonoid terdapat pada buah, sayuran, dan bagian tumbuhan lainnya. Senyawa ini mula-mula ditemukan oleh Furukawa dari ekstrak daun *G. biloba* berupa senyawa berwarna kuning yang dinamai ginkgetin (I-4', I-7-dimetoksi, II-4', I-5, II-5, II-7-tetrahidroksi [I-3', II-8] biflavan) (Baker dan Simmonds, 1940). Hingga kini jumlah biflavonoid yang

diisolasi dan dikarakterisasi dari alam terus bertambah (Oliveira dkk., 2002; Ariyasena dkk., 2004; Chen dkk., 2005a;), namun yang diketahui bioaktivitasnya masih terbatas. Biflavonoid yang paling banyak diteliti adalah ginkgetin, isoginkgetin, amentoflavin, morelloflavin, robustaflavin, hinokiflavin, dan ochnaflavin. Senyawa-senyawa ini memiliki struktur dasar yang serupa yaitu 5,7,4'-trihidroksi flavanoid, tetapi berbeda pada sifat dan letak ikatan antar flavanoid (Rahman dkk., 2007).



Gambar 1. Struktur dasar fenol, flavonoid dan biflavonoid. Sistem cincin bisiklis dinamai cincin A dan C, sedangkan cincin unisiklis dinamai cincin B. Kedua unit monomer biflavonoid ditandai dengan angka Romawi I dan II. Posisi angka pada masing-masing monomer dimulai dari cincin yang mengandung atom oksigen, posisi ke-9 dan ke-10 menunjukkan karbon pada titik penyatuan (Rahman dkk., 2007).

Senyawa biflavonoid berperan sebagai antioksidan, anti-inflamasi, anti kanker, anti alergi, antimikrobia, antifungi, antibakteri, antivirus, pelindung terhadap iradiasi UV, vasorelaksan, penguat jantung, anti hipertensi, anti pembekuan darah, dan mempengaruhi metabolisme enzim (Havsteen, 1983, 2002; Kandaswami dan Middleton, 1993, 1994; Lale dkk., 1996; Bisnack dkk., 2001; Duarte dkk., 2001; Kromhout, 2001; Kang, 2004; Moltke dkk., 2004; Arts dan Hollman, 2005; Martens dan Mithofer, 2005; Yamaguchi dkk., 2005). Sebagian besar peran di atas dapat dipenuhi oleh berbagai senyawa biflavonoid yang diekstraksi dari berbagai spesies *Selaginella* (Tabel 1).

Tatanama biflavonoid

Banyaknya senyawa biflavonoid yang ditemukan menyebabkan timbulnya berbagai tata cara penamaan senyawa ini. Dua di antaranya yang paling sistematis adalah sistem Locksley dan sistem IUPAC, namun hingga kini nama yang paling banyak digunakan adalah nama biasa yang diberikan oleh masing-masing penemunya. Locksley (1973) mengajukan istilah generik 'biflavonoid' untuk menggantikan istilah 'biflavanil' yang lebih dahulu digunakan. Istilah 'biflavonoid' dianggap lebih akurat dari pada 'biflavanoid' karena menunjukkan sifatnya yang jenuh. Akhiran 'oid' untuk menunjukkan tipe dimernya yang homogen, seperti biflavanon, biflavan, biflavan, dan lain-lain. Namun hingga kini penyebutan 'biflavonoid' lebih sering digunakan karena lebih mudah dilafalkan.

Sistem Locksley. Locksley (1973) membakukan tatanama cincin dan letak penomoran karbon pada cincin kerangka biflavanil. Setiap unit monomer ditandai dengan angka Romawi I dan II. Ikatan antar monomer ditandai dengan angka Romawi yang menunjukkan unit monomernya, dan angka Arab yang menunjukkan letak

ikatan. Kedua numeral dari kedua unit monomer penyusun dimer, dipasangkan dengan tanda hubung dan ditelakkan dalam kurung untuk menunjukkan letak ikatan antar monomer. Jumlah gugus substitusi pada unit monomer mengikuti sistem IUPAC untuk flavon. Dalam sistem ini, amentoflavon dinamai I-4', II-4', I-5, II-5, I-7, II-7-heksahidroksi [I-3', II-8] biflavon, sedangkan hinokiflavon yang unit flavonnya berikatan dengan sebuah atom oksigen dinamai II-4', I-5, II-5, I-7, II-7-pentahidroksi [I-4'-O-II-6] biflavon. Menurut Rahman dkk. (2007), sistem ini bersifat intuitif, logis, dan menggambarkan struktur kimianya.

Sistem IUPAC. Perbedaan mendasar antara sistem Locksley dan IUPAC adalah rujukan struktur kerangkanya. Sistem Locksley menggunakan struktur flavanoid, sedangkan sistem IUPAC menganggap biflavonoid merupakan turunan dari struktur kromen, sehingga tatanamannya lebih kompleks. Dalam tatanama IUPAC, amentoflavon dinamai 8-[5-(5,7-dihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il)-2-hidroksifenil]-5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksi-fenil)-kromen-4-on, sedangkan hinokiflavon dinamai 6-[4-(5,7-dihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il)-fenoksi]-5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-kromen-4-on (Rahman dkk., 2007).

Nama biasa. Kedua sistem tatanama di atas jarang digunakan karena kerumitannya. Nama yang sering digunakan adalah nama biasa yang diberikan oleh para penemunya. Nama ini lebih mudah digunakan, meskipun tidak sistematis dan tidak menggambarkan struktur kimianya, misalnya amentoflavon, hinokiflavon, dan lain-lain.

Sintesis biflavonoid

Biosintesis flavonoid di alam secara *in vivo* relatif masih menjadi misteri, namun terdapat beberapa pendekatan secara *in vitro* untuk menjelaskan sintesisnya. Menurut Rahman dkk. (2007) terdapat sembilan cara sintesis biflavonoid, yaitu: (i) penggabungan Ullmann dari flavon terhalogenasi; (ii) pembentukan biflavonoid melalui bifenil; (iii) penggabungan silang flavon dengan katalis metal; (iv) penyusunan ulang Wessely-Moser; (v) penggabungan fenol oksidatif dari flavon; (vi) kondensasi Ullmann garam flavon dan flavon terhalogenasi; (vii) substitusi nukleofilik; (viii) dehidrogenasi biflavanon menjadi biflavon; dan (ix) hidrogenasi biflavon menjadi biflavanon.

Penggabungan Ullmann dari flavon terhalogenasi.

Penggabungan Ullmann merupakan suatu reaksi aril halida yang dimediasi oleh tembaga. Suatu biflavonoid simetris, cupressuflavon heksametil eter telah dibuat dua tahun (Locksley, 1973; Zheng dkk., 2004) sebelum cupressuflavon alami ditemukan Seshadri (Murti dkk., 1967). (Gambar 2a). Reaksi Ullmann juga digunakan untuk mensintesis biflavon tak simetris ginkgetin dan amentoflavon (Nakazawa, 1962; Nakazawa dan Ito, 1963), meskipun hasilnya rendah karena adanya resinifikasi (Rahman dkk., 2007).

Pembentukan biflavonoid melalui bifenil. Pembentukan biflavonoid melalui bifenil pertama kali dilakukan oleh Mathai dkk., (1967), dimana 4,4'-dimetoksi-3,3'-diformilbifenil dikondensasi dengan 2-hidroksiasetofenon dalam hidroksida kalium beretanol menghasilkan turunan bikalkonil. Penggojokan senyawa ini dengan selenium dioksida dalam amil alkohol menghasilkan 3',3'-biflavonil yang simetris (Gambar 2b). Hal ini dapat digunakan untuk menjelaskan sintesis I-6, II-6-biapigenin dan 6,6'-binarigenin heksametil eter (Chen dkk., 1976, 1985).

Penggabungan silang flavon dengan katalis metal.

Terdapat banyak reaksi penggabungan silang untuk membentuk ikatan C-C dengan katalis metal, tetapi dalam sintesis biflavonoid hanya mencakup penggabungan Stille dan Suzuki, keduanya memanfaatkan palladium untuk

menggabungkan gugus aril. Stille mensintesis biflavonoid melalui penggabungan silang antara flavon triflate dengan distannan (Echavarren dan Stille, 1987) (Gambar 2c1), sedangkan Suzuki dengan asam arilboronat (Muller, 1991) (Gambar 2c2). Metode Suzuki dapat digunakan untuk menjelaskan sintesis robustaflavon dan robustaflavon heksametil eter (Zembower dan Zhang, 1998), serta hinokiflavon (Flavin dkk., 2001).

Penyusunan ulang Wessely-Moser. Penyusunan ulang Wessely-Moser dapat terjadi pada monoflavonoid dalam kondisi asam, ditandai dengan reorganisasi substitusi 5,7,8 ke 5,6,7. Dalam reaksi ini, asam hidriodot dalam asetat anhidrid dapat mengubah hinokiflavon pentametil eter menjadi hinokiflavon (Nakazawa, 1968). Dengan metode yang sama, (+) cupressuflavon heksametil eter dapat digunakan untuk menghasilkan (±)-cupressuflavon heksametil eter dan (±)-agathisflavon heksametil eter (Pelter dkk., 1971) (Gambar 2d).

Penggabungan fenol oksidatif dari flavon.

Biflavonoid dapat disintesis melalui penggabungan oksidatif monomer fenol menggunakan satu elektron teroksidasi. Pada apigenin, dimerisasi oksidatif apigenin-4',7-dimetil eter dengan besi klorida dalam dioksan mendidih dapat menghasilkan sepasang biflavon (Locksley, 1973) (Gambar 2e). Hal ini juga dapat dilakukan pada flavanon untuk menghasilkan biflavanon (Berge dkk., 1979; 1980).

Kondensasi Ullmann dengan garam flavon.

Ullmann dengan katalis tembaga dapat menggabungkan flavon terhalogenasi dan garam flavon nukleofilik menjadi biflavonoid. Reaktivitas atom halogen dalam kondensasi Ullmann dapat diperkuat dengan memasukkan elektron ke dalam gugus orto nitro halogen. Eliminasi reduktif gugus nitro menghasilkan biflavonoid terikat oksigen dengan kerangka C4'-O-C8 (Nakazawa, 1968) (Gambar 2f). Sintesis isomer biflavonoid hinokiflavon pentametil eter yang berkerangka C4'-O-C6 dapat dilakukan dengan cara ini (Rahman dkk., 2007).

Substitusi nukleofilik. Reaksi substitusi nukleofilik sering digunakan untuk menghasilkan biflavon yang terikat dialkil dan biflavanon. Reaksi ini digunakan oleh Seshadri dkk. untuk menghasilkan biflavonil metan (Gambar 2g). Reaksi dari resasetofenon dengan metilen iodida di bawah kondisi alkali menghasilkan C-termetilensi, yang dapat diubah menjadi biflavonoid (Grover dkk., 1964). Hingga kini reaksi ini sulit dilakukan karena terjadinya resinifikasi, misalnya pada percobaan sintesis biflavonoid dari apigenin dimetil eter (Rahman dkk., 2007).

Dehidrogenasi biflavanon menjadi biflavon. Dehidrogenasi cincin biflavonoid jenuh menjadi tak jenuh dapat menghasilkan senyawa biflavonoid baru. Reaksi ini dikatalisasi dengan reagen Fenton, kalium ferisianida alkalin, SeO₂, atau N-bromosuksinimida (NBS). Oksidasi 4-(hidrooksimino) flavan dengan SeO₂ dalam dioksan berair menghasilkan flavan, yang selanjutnya dalam penggabungan oksidatif menghasilkan [I-3,II-3] biflavon (Berge dkk., 1979). Oksidasi flavanon hidrazon dengan SeO₂ dalam dioksan berair menghasilkan flavon, yang selanjutnya dengan penggabungan oksidatif dan dehidrogenasi dengan NBS menghasilkan beberapa biflavon (Berge dkk., 1980) (Gambar 2h).

Hidrogenasi biflavon menjadi biflavanon. Hidrogenasi juga merupakan strategi penting untuk menghasilkan biflavonoid analog dengan cepat. Namun berbeda dengan dehidrogenasi, hidrogenasi dapat diatur untuk menghasilkan biflavonoid yang lebih beragam dengan struktur mono- dan dihidrogenasi. Hidrogenasi biflavon pada suhu 80°C dalam asam asetat glasial selama 4 jam hanya menghasilkan

struktur monohidrogenasi, dengan memperlama prosesnya maka akan dihasilkan biflavanon yang lebih beragam (Gambar 2). Namun hasil proses ini relatif sedikit, karena ikatan ganda harus terus disubstitusi (Wang dkk., 1990).

BIFLAVONOID PADA *SELAGINELLA*

Deskripsi *Selaginella*

Selaginella diperkirakan telah hadir di bumi sejak lebih dari 320 juta tahun yang lalu, sebagian besar jenisnya telah punah, yang tersisa tereduksi menjadi herba (Czeladzinski, 2003). Selaginellaceae Reichb. hanya memiliki satu genus, *Selaginella* Pal. Beauv. yang terdiri dari 700 spesies (Tryon dan Tryon, 1982) atau 750 spesies (Jermy, 1990) dan tersebar di seluruh dunia. Karakter khususnya adalah adanya percabangan menggarpu dan sebagian besar spesies memiliki daun-daun kecil menyerupai sisik, dengan dua ukuran yang berbeda (Jermy, 1990). *Selaginella* dapat tumbuh pada berbagai tipe iklim dan tanah, dengan keanekaragaman tertinggi di hutan hujan tropis. Tingginya keanekaragaman *Selaginella* diduga akibat sifatnya yang heterospor, sehingga memungkinkan terjadinya persilangan antar spesies.

Indonesia dan negara-negara Malesia memiliki sejumlah spesies *Selaginella*, tetapi informasi mengenai takson ini masih terbatas. Jawa, pulau dengan penduduk paling padat dan paling terdegradasi, memiliki 22 spesies. Spesies ini juga ditemukan pada pulau-pulau yang lebih besar, yaitu Kalimantan (58), Nugini (55), Sumatera (29), dan Sulawesi (21), serta pulau-pulau yang kecil, yaitu Maluku (18) dan Sunda Kecil (9). Sejumlah spesies juga ditemukan di negara-negara lain di kawasan Malesia, yaitu: Filipina (48), Thailand (29), Semenanjung Malaya (25) dan Kepulauan Salomon (8) (Camus, 1997).

Selaginella memiliki banyak nama lokal, seperti: rumput Solo, cemara kipas gunung, cakar ayam (Jawa), paku rane (Sunda), menter (Jakarta), tai lantuan (Madura), usia (Ambon), sikili batu, lingonai (Minangkabau) (Heyne, 1927), dan shi shang be atau juan bai (Cina) (Bensky dkk., 2004). Dalam bahasa Indonesia tumbuhan ini biasa disebut cakar ayam atau paku rane. *Selaginella* dinamai cakar ayam karena daunnya tersusun di bagian kiri-kanan batang dan cabang, bersisik-sisik seperti sisik pada kaki ayam. Daun berbentuk sisik ini menyebabkan tumbuhan ini sering tampak seperti Bryophyta, namun sejatinya merupakan Pteridophyta karena memiliki berkas pengangkut dan menggunakan spora untuk berkembang biak. Jenis-jenis *Selaginella* memiliki banyak kesamaan, tetapi umumnya dapat dibedakan berdasarkan morfologi dan pigmentasinya.

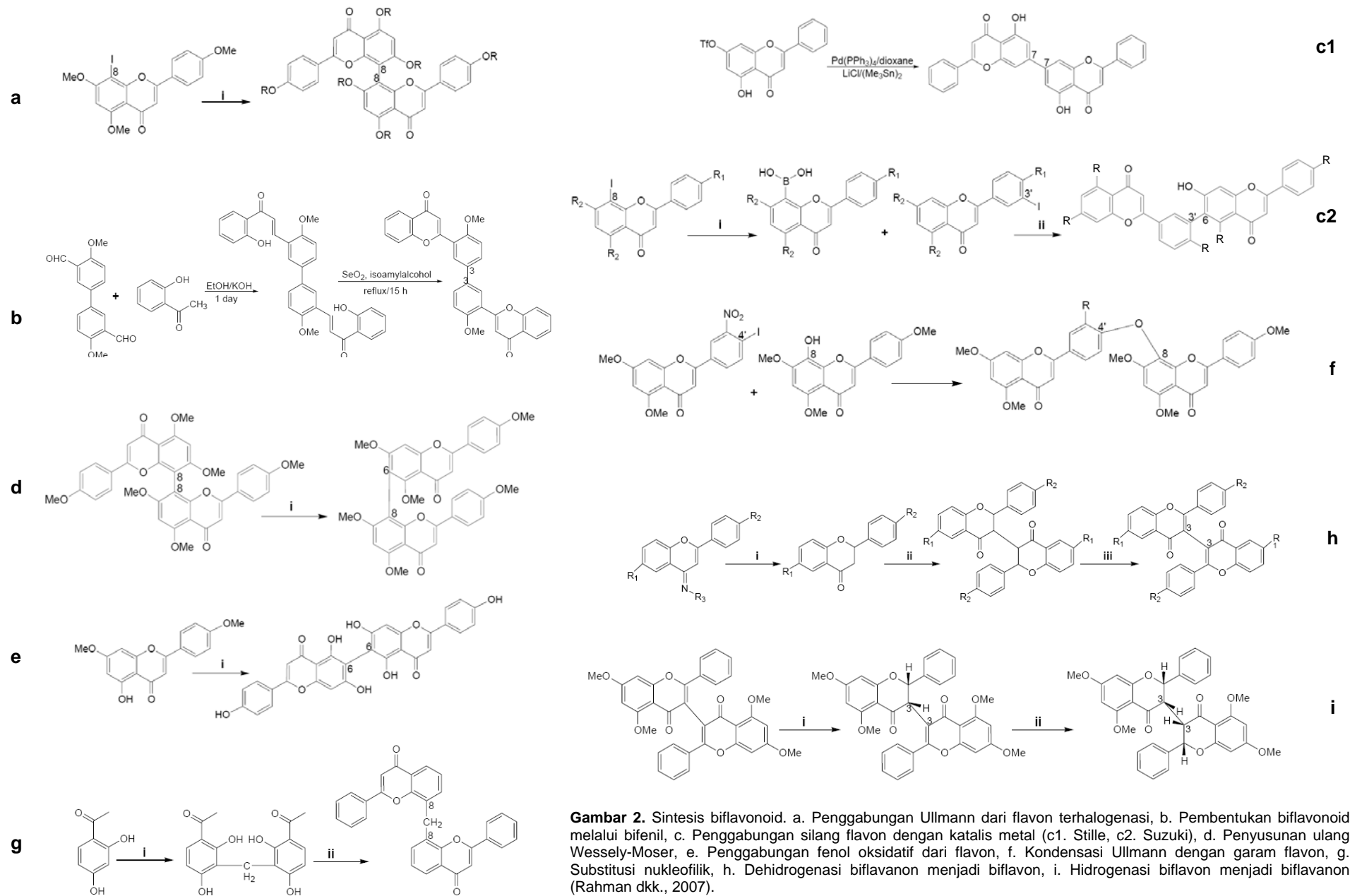
Selaginella memiliki beragam habitus, seperti merayap (*Selaginella kraussiana* (G. Kunze) A. Braun, *Selaginella martensii* Spring, *Selaginella denticulata* (L.) Spring), roset dengan rimpang dan buku-buku pendek (*Selaginella pallescens* (C. Presl) Spring, *Selaginella lepidophylla* (Hook. & Grev.) Spring, *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring), rimpang tegak hingga 4 m dengan tunas di pangkal bagian yang memiliki strobilus (*S. denticulata*, *Selaginella gigantea* Steyererm. & A. R. Sm.), memanjat dengan rimpang yang melekat pada tumbuhan inang (*Selaginella wildenowii* (Desv.) Baker), tegak, pendek, bertumpuk-tumpuk (*Selaginella selaginoides* (L.) Schrank & C. F. P. Mart.), serta merayap dengan cabang tegak membentuk payung (*Selaginella vogelii* Spring, *Selaginella haematodes* (Kunze) Spring, *Selaginella erythropus* (Mart.) Spring). *Selaginella* memiliki beragam pigmentasi, terdapat kelompok berwarna biru (*Selaginella uncinata* (Desv. ex Poir.) Spring, *S.*

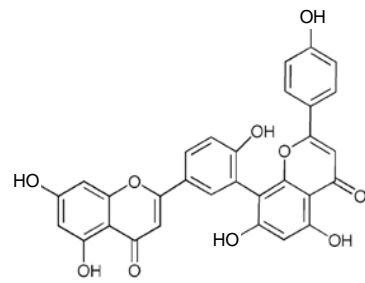
wildenowii, *S. vogelii*, *Selaginella lyallii* (Hook. & Grev.) Spring), merah darah (*S. erythropus*), variegata (*S. martensii* f. *albovariegata*, *S. martensii* var. *watsonii* *S. kraussiana* var. *variegata*, *S. tamariscina*), kuning emas (*S. kraussiana* var. *aurea*), dan perak (*Selaginella viticulosa* Klotzsch). Umur *Selaginella* sangat beragam, beberapa spesies dapat hidup selama ratusan tahun, seperti *S. tamariscina*, tetapi beberapa spesies hidup musiman (setahun), seperti *Selaginella tenerrima* A. Br. ex Kuhn, *Selaginella tuberosa* B. McAlpin & Lellinger, *Selaginella pygmaea* (Kaulf.) Alston, dan *Selaginella gracillima* (Kunze) Spring ex Salom. Keanekaragaman morfologi dan pigmentasi merupakan karakter utama dalam taksonomi *Selaginella* (Czeladzinski, 2003). Keragaman warna menunjukkan keragaman kandungan biflavonoid dan bahan alam lain di dalamnya.

Keragaman biflavonoid pada *Selaginella*

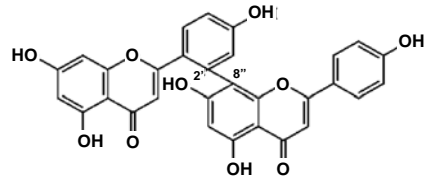
Metabolit sekunder utama pada *Selaginella* adalah biflavonoid. Distribusi senyawa ini terbatas pada Selaginellales, Psilotales, dan Gymnospermae (Seigler, 1998), namun beberapa Bryophyta dan sekitar 15 familia Angiospermae juga memiliki senyawa ini (DNP, 1992). Kandungan metabolit sekunder *Selaginella* dapat bervariasi tergantung faktor lingkungan tempat tumbuh seperti iklim, lokasi, dan tanah; prosedur pemanenan dan ekstraksi (Nahrstedt dan Butterweck, 1997); serta faktor di dalam tumbuhan tersebut seperti spesies atau varietas, bagian yang diekstraksi dan umurnya. Pengamatan di laboratorium menunjukkan bahwa beberapa spesies *Selaginella* dari Jawa mengandung alkaloid, steroid, saponin, tanin, dan flavonoid, meskipun ada tidaknya senyawa-senyawa tersebut sangat bervariasi tergantung spesiesnya (ADS, 2007, data tidak ditunjukkan). Dibandingkan dengan senyawa biflavonoid, keragaman dan kadar senyawa-senyawa tersebut pada *Selaginella* relatif lebih rendah, meskipun demikian diyakini memiliki bioaktivitas tertentu, baik sama dengan biflavonoid ataupun berbeda sama sekali. Pada *S. lepidophylla* dilaporkan terdapat pula kandungan minyak atsiri (Andrade-Cetto dan Heinrich, 2005). Pada *S. deliculata*, *Selaginella doederleinii* Hieron., *Selaginella moellendorffii* Hieron., *Selaginella nipponica* Franch. & Sav., *Selaginella involvens* (Sw.) Spring (= *Selaginella pachystachys* Koidz.), *Selaginella stauntoniana* Spring (= *Selaginella pseudo-involvens* Hayata), *Selaginella remotifolia* Spring var. *japonica*, *S. tamariscina*, dan *S. uncinata* terkandung steroid tipe ekdisteroid (Takemoto dkk., 1967, Hikino dkk., 1973; Yen dkk., 1974).

Biflavonoid yang telah diidentifikasi dari *Selaginella* antara lain amentoflavon, 2',8"-biapigenin, ginkgetin, heveaflavon, hinokiflavon, isokriptomerin, kayaflavon, podocarpusflavon A, robustaflavon, sumaflavon, dan taiwaniaflavon (Gambar 3). Beberapa senyawa biflavonoid dengan mudah ditemukan pada berbagai spesies *Selaginella*, sedang beberapa senyawa biflavonoid lainnya hanya ditemukan pada spesies tertentu. Amentoflavon dan ginkgetin merupakan senyawa biflavonoid *Selaginella* yang paling melimpah, paling luas sebarannya, dan paling mudah ditemukan. Sekurang-kurangnya 11 spesies *Selaginella* telah diuji kandungan amentoflavonnya (Sun dkk., 2006). Adapun sumaflavon baru dilaporkan dari *S. tamariscina* (Yang dkk., 2006; Lee dkk., 2008). Terdapat pula biflavonoid yang jarang ditemukan pada *Selaginella* namun dapat ditemukan pada tumbuhan lain. Pada *Selaginella* keberadaan taiwaniaflavon baru dilaporkan dari *S. tamariscina* (Pokharel dkk., 2006), namun senyawa ini ditemukan pula pada tumbuhan lain seperti *Taiwania cryptomerioides* Hayata (Kamil dkk., 1981).

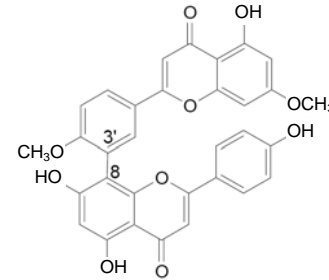




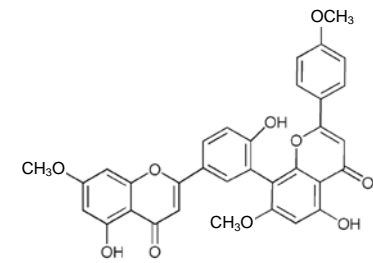
Amentoflavon



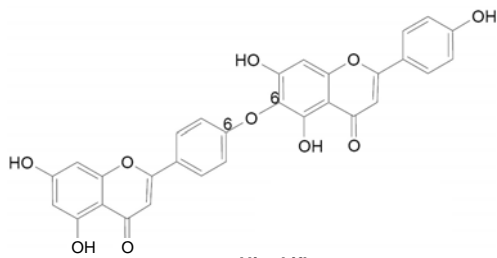
2',8''-biapigenin



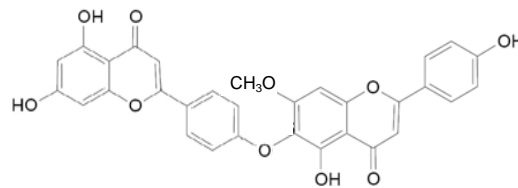
Ginkgetin



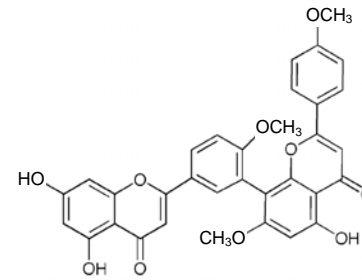
Heveaflavon



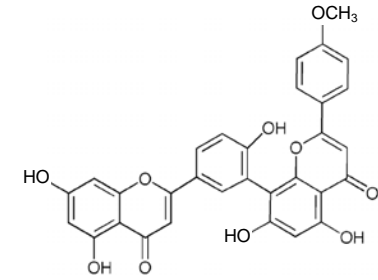
Hinokiflavon



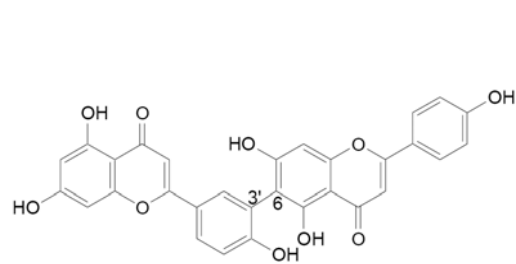
Isokriptomerin



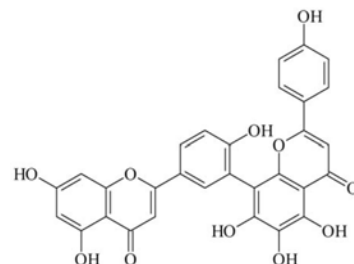
Kayaflavon



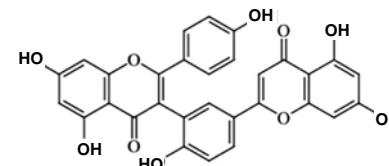
Podocarpusflavon A



Robustaflavon



Sumaflavon



Taiwaniaflavon

Gambar 3. Struktur biflavonoid *Selaginella* yang telah diidentifikasi: amentoflavon, 2',8''-biapigenin, ginkgetin, heveaflavon, hinokiflavon, isokriptomerin, kayaflavon, robustaflavon, sumaflavon, taiwaniaflavon, dan podocarpusflavon A.

Tabel 1. Keanekaragaman senyawa biflavonoid pada beberapa spesies *Selaginella* dan bioaktivitasnya.

Spesies	Pelarut	Senyawa	Bioaktivitas
<i>S. articulata</i>	-	-	Menetralkan pendarahan dan menghambat aktivitas proteolisis racun ular terhadap kasein (Otero dkk., 2000)
<i>S. bryopteris</i>	H ₂ O (Sah dkk., 2005)	Amentoflavon, hinokiflavon (Swamy dkk., 2006)	Membantu pertumbuhan sel dan melindungi tubuh dari cekaman radikal bebas hidrogen peroksida (Sah dkk., 2005)
<i>S. chrysocaulos</i>	-	Amentoflavon, hinokiflavon (Swamy dkk., 2006)	-
<i>S. delicatula</i>	-	Robustaflavon 7,4',4'''-trimetil eter; robustaflavon 4',4'''-dimetil eter; 2,3-dihydroamentoflavon 7,4',7'''-trimetil eter; 2,3-dihydroamentoflavon 7,4'-dimetil eter; 2'',3''-dihidroisokriptomerin 7-metil eter (Chen dkk., 2005b); robustaflavon 4'-metil eter; robustaflavon 7,4'-dimetil eter; 2'',3''-dihidrorobustaflavon 7,4',-dimetil eter; 2'',3''-dihidrorobustaflavon 7,4', 7''-trimetil eter; robustaflavon; amentoflavon (Lin dkk., 2000); Robustaflavon (Lopez-Saez dkk., 1994)	Sitotoksik terhadap sel kanker P-388 dan HT-29 (Chen dkk., 2005b), sel kanker Raji dan Calu-1, serta sel limfoma dan leukemia (Lin dkk., 2000)
<i>S. denticulata</i>	-	Amentoflavon, 7,7''-di-O-metilamentoflavon, 7,4',7'',4'''-tetra-O-metilamentoflavon, heveaflavon (Lin dkk., 1994)	-
<i>S. doederleinii</i>	H ₂ O mendidih (Lee dan Lin 1988); EtOH (Lin dkk., 1994)	Amentoflavon, 7,7''-di-O-metilamentoflavon, 7,4',7'',4'''-tetra-O-metilamentoflavon, heveaflavon (Lin dkk., 1994)	Anti mutagenik moderat (Lee dan Lin 1988), sitotoksik terhadap sel kanker L 929 (Lin dkk., 1994) dan kanker (cholangiocarcinoma), tetapi kemungkinan mengandung senyawa tertentu yang menekan kondisi sumsum tulang (Pan dkk., 2001); juga bersifat
<i>S. involvens</i>	-	-	Menghambat produksi dan efek radikal bebas dari nitrat oksida (NO) dan ekspresi iNOS/IL-1 β ; anti jerawat non-antibiotic, dan anti-inflamasi (Joo dkk., 2007)
<i>S. labordei</i>	-	-	Antioksidan yakni menghambat ekspresi gen COX-2 pada sel kanker usus besar (Chen dkk., 2005b).
<i>S. lepidophylla</i>	-	Robustaflavon (Qosim dkk., 1985)	-
<i>S. moellendorffii</i>	EtOH (Sun dkk., 1997; Su dkk., 2000)	Ginkgetin, amentoflavon 7,4',7'',4'''-tetrametil eter, kayaflavon, podocarpusflavon A, amentoflavon (Sun dkk., 1997; Su dkk., 2000)	Memiliki penghambatan moderat terhadap sel kanker <i>ovarian adenocarcinoma</i> (OVCAR-3)(Sun dkk., 1997); anti-metastasis pada sel kanker paru-paru A549 dan <i>Lewis lung carcinoma</i> (LLC) (Yang dkk., 2007); apoptosis akibat aktivasi caspase oleh hidrogen peroksida (Su dkk., 2000)
<i>S. pallescens</i>	Kloroform-MeOH (Rojas dkk., 1999)	-	Antimikrobia moderat dan anti spasmodik karena dapat menghambat kontraksi spontan usus ileum (Rojas dkk., 1999)
<i>S. rupestris</i>	-	Amentoflavon (Chakravarthy dkk., 1981)	Antispasmodik terhadap usus ileum; dan mampu memperkuat tekanan jantung pada kasus nor-modinamik dan hipodinamik (Chakravarthy dkk., 1981)
<i>S. sinensis</i>	EtOH (Dai dkk., 2006)	Amentoflavon (Ma dkk., 2001), hinokiflavon; 2,3-dihydroamentoflavon (Dai dkk., 2006)	Antivirus terhadap <i>respiratory syncytial virus</i> (RSV) (Ma dkk., 2001)
<i>S. tamarascina</i>	H ₂ O, n-BuOH (Zheng dkk., 2006) EtOAc (Jung dkk., 2006, 2007); MeOH (Lee dkk., 2008); EtOH (Dai dkk., 2005); H ₂ O, pelarut organik (Lee dkk., 1999); EtOAc, n-BuOH (Yin dkk., 2005); MeOH-EtOAc (Kang dkk., 1998)	Amentoflavon (Ogawa dkk., 1971; Lee dkk., 1996; Blake, 2004; Kang dkk., 2004; Woo dkk., 2005; Aba dkk., 2006; Swamy dkk., 2006; Jung dkk., 2006, 2007; Lee dkk., 2008); sumaflavon (Yang dkk., 2005; Lee dkk., 2008); robustaflavon (Yang dkk., 2005); hinokiflavon (Ogawa dkk., 1971; Aba dkk., 2006; Swamy dkk., 2006); taiwaniaflavon (Pokharel, dkk., 2006); 2',8''-biapigenin (Woo dkk., 2006); isokriptomerin (Ogawa dkk., 1971; Kang dkk., 1998; Aba dkk., 2006).	<ul style="list-style-type: none"> • Anti kanker (Kang dkk., 1998, 2001, 2004; Woo dkk., 2006; Jung dkk., 2006, 2007); anti kanker terhadap sel leukemia, mereduksi pertumbuhan sel epitelium kanker, tidak mempengaruhi limfosit normal; serta kemopreventif terhadap kanker lambung (Lee dkk., 1999); menghambat aktivitas fosfolipase Cγ1 dan proliferasi sel kanker (Lee dkk., 1996); menghambat proliferasi sel mesangial yang diaktivasi IL-1β dan IL-6; Mengurangi produksi IL-1β dan TNF-α (Kuo dkk., 1998); • Anti-inflamasi (Kang dkk., 1998; Pokharel, dkk., 2006; Woo dkk., 2005, 2006; Jung dkk., 2006, 2007); mempengaruhi induksi iNOS dan COX-2 pada makrofage RAW264.7 yang dirangsang lipopolisakarida (Pokharel, dkk., 2006); menghambat pembentukan NO dengan menghambat kinerja lipopolisakarida yang menginduksi pembentukan NO (Yang dkk., 2005); menghambat kinerja NF-κB dengan mengblok degradasi I-κBα (Woo dkk., 2005); • Antioksidan, menginduksi apoptosis sel HL-60 yang diaktifkan caspase (Ahn dkk., 2006) • Antifungi (Woo dkk., 2005; Jung dkk., 2006, 2007) • Anti iradiasi UV, menghambat aktivitas MMP-1 pada fibroblast kulit setelah iradiasi UV (Lee dkk., 2008) • Anti alergi (Dai dkk., 2005) • Memiliki aktivitas estrogenik (Zheng dkk., 2006) • Memacu aktivitas vasorelaksan (Kang dkk., 2004; Yin dkk., 2005) • Meningkatkan kadar insulin dan menurunkan kadar gula darah penderita diabetes (Miao dkk., 1996); • Immunosuppressan dan analgesik (Kang dkk., 1998; 2001) • Neuroprotektan (Han dkk., 2006)
<i>S. willdenowii</i>	-	4',7''-di-O-metilamentoflavon, isokriptomerin, 7''-O-metilrobustaflavon (Silva dkk., 1995);	Sitotoksik terhadap sel kanker (Silva dkk., 1995)
<i>Selaginella spp.</i>	-	-	Meningkatkan radiosensitisasi sel kanker (<i>terminal nasopharyngeal carcinoma</i>) terhadap radioterapi, namun tidak meningkatkan toksisitas akut radioterapi (Zheng dkk., 2006).

Keterangan: Bagian tumbuhan yang digunakan adalah seluruh bagian aerial, seluruh tumbuhan, atau daun saja. * = penemuan senyawa baru.

Amentoflavon, biflavonoid paling umum ditemukan pada *Selaginella*, memiliki berbagai aktivitas biologi, termasuk antioksidan (Mora dkk., 1990; Cholbi dkk., 1991), antivirus (HIV: Lin dkk., 1997; influenza, herpes, RSV: Lin dkk., 1999; Ma dkk., 2001), anti-fosfolipase C γ 1 (Lee dkk., 1996), vasorelaksan (Kang dkk., 2005), anti kanker (Silva dkk., 1995; Lin dkk., 2000), anti-inflamasi (Gambhir dkk., 1978; Baureithel dkk., 1997; Gil dkk., 1997; Kim dkk., 1998), antimikrobia (Woo dkk., 2005; Jung dkk., 2007), anti tukak lambung (Kim, 1998), anti depresi (Baureithel dkk., 1997), ansiolitik (penenang) (Cassels dkk., 1998, 1999), dan analgesik (Silva dkk., 2001). Gugus tambahan akibat proses hidrosilasi, metoksilasi, metilasi, dan glikosilasi sangat mempengaruhi bioaktivitas biflavonoid. Kandungan biflavonoid pada beberapa spesies *Selaginella* disajikan pada Tabel 1.

Selaginella umumnya diekstraksi dari keseluruhan bagian tumbuhan, meskipun kadang-kadang hanya disebut sebagai daun atau herba. Ekstraksi dapat dilakukan dengan berbagai macam pelarut, mulai dari pelarut polar, semi polar hingga non polar, misalnya dengan memasak dalam air mendidih, isolasi dengan metanol, etanol, butanol, etil asetat, kloroform, atau isolasi dengan pelarut campuran seperti alkohol-air, alkohol-etil asetat, dan alkohol-kloroform. Metanol dan etanol merupakan pelarut yang paling sering digunakan untuk mengisolasi biflavonoid. Pelarut dan cara isolasi yang digunakan untuk mengekstraksi *Selaginella* sangat mempengaruhi keragaman struktur kimia yang diperoleh. Keragaman struktur kimia biflavonoid ini sangat mempengaruhi bioaktivitas ekstrak tersebut. Penyakit yang paling banyak dijadikan sasaran pengobatan dengan ekstrak *Selaginella* adalah kanker. Di samping itu, ekstrak *Selaginella* juga memiliki berberapa kegunaan lagi, yaitu sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antimikrobia (virus, bakteri, fungi, dan protozoa), anti iradiasi sinar UV, anti alergi, vasorelaksan, anti diabetes, menjaga tekanan darah, anti hemoragik, dan antinosisseptif. Peran bioaktivitas biflavonoid yang diekstraksi dari beberapa spesies *Selaginella* disajikan pada Tabel 1.

Penggunaan *Selaginella* secara luas dalam pengobatan tradisional umumnya dilakukan di Asia Timur, yaitu Cina, Jepang dan Korea. Spesies yang paling banyak digunakan adalah *S. tamariscina*, hal ini didukung oleh tingginya keanekaragaman biflavonoid pada spesies tersebut. *S. tamariscina* mengandung amentoflavon, hinokiflavon, 2',8"-biapigenin, isokriptomerin, sumaf flavon, dan taiwania-flavon. Ekstrak *S. tamariscina* memiliki beragam kegunaan antara lain: anti kanker, antioksidan, anti-inflamasi, antifungi, menghambat iradiasi sinar UV, anti alergi, vasorelaksan, meningkatkan kadar insulin dan menurunkan gula darah pada penderita diabetes, serta mempengaruhi siklus reproduksi. Pengaruh terakhir kemungkinan merupakan efek dari kandungan steroid (Zheng dkk., 2007). Kandungan biflavonoid pada beberapa spesies *Selaginella* dan peran bioaktivitasnya disajikan pada Tabel 1.

SELAGINELLA DALAM OBAT TRADISIONAL

Selaginella telah dimanfaatkan oleh berbagai peradaban di dunia sebagai tumbuhan obat sejak dahulu kala. Tumbuhan ini telah dikenal dalam pengobatan Cina maupun India sejak ribuan tahun yang lalu. Pemanfaatan *Selaginella* relatif merata di seluruh dunia. Di banyak daerah di Indonesia, tumbuhan ini digunakan untuk perawatan pasca persalinan atau mengobati luka. Tunas

muda *Selaginella plana* (Desv. ex Poir.) Hieron. dapat dimakan sebagai lalapan dan untuk pengobatan (Heyne, 1927). Masyarakat Dayak di sekitar TN Kayan Mentarang, Kalimantan Timur menggunakan *S. plana* untuk mengobati pendarahan (Uluk dkk., 2001). Masyarakat Sunda dan Kasepuhan di sekitar TN Gunung Halimun-Salak, Jawa Barat menggunakan berbagai spesies *Selaginella* untuk mengobati luka (Nasution, 1993), pasca persalinan dan gangguan menstruasi (ADS, 2008, pengamatan pribadi). Daun *S. plana* yang direbus diminum sebagai tonik untuk perawatan pasca persalinan (Harada dkk., 2002).

Di Malaysia, *Selaginella* digunakan untuk meningkatkan daya tahan tubuh (Batugal dkk., 2004). Di Sabah, *Selaginella argentea* (Wall. ex Hook. & Grev.) Spring dan *S. plana* digunakan untuk mengobati sakit kepala dan demam tinggi (Ahmad dan Raji, 1992). *S. tamariscina* digunakan di Korea untuk mengobati nyeri haid, luka memar, dan asma, sedangkan di Sri Lanka digunakan untuk mengobati sakit kepala, kelumpuhan, dan santet. *S. myosurus* digunakan untuk mengobati asma, demam dan kelelahan (Bouquet dkk., 1971). Di Vanuatu, *Selaginella firmuloides* Warb. digunakan untuk membantu persalinan (Bourdy dan Walter, 1992). Di Rusia bagian timur *S. tamariscina* digunakan untuk menghambat proses penuaan (Mamedov, 2005). Di Cina dan Korea Selatan *S. doederleinii* digunakan sebagai obat anti kanker (Lee dkk., 1992; Lin dkk., 1994b). Di Asia Tenggara spesies ini digunakan obat berbagai penyakit dan suplemen makalan (ARCBC, 2004). Di India, *S. involvens* digunakan untuk memperpanjang usia dan menghindari penyakit-penyakit yang timbul akibat lanjut usia (Dixit dan Bhatt, 1974; Sequiera, 1998). *Selaginella delicatula* (Desv. ex Poir.) Alston digunakan untuk mengobati penyakit lambung, sedangkan *Selaginella wightii* Hieron untuk mengobati infeksi saluran kemih (Dixit dan Bhatt, 1974; Mathew dkk., 1999). Di Laos, *S. delicatula* digunakan sebagai obat penenang (ARCBC, 2004). Di Brazil, *Selaginella convoluta* (Arn.) Spring digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit-penyakit yang terkait sistem reproduksi perempuan (de Almeida-Agra dan Dantas, 2004). Di Guyana, herba kering *Selaginella parkeri* (Hook. & Grev.) Spring (= *Selaginella pedata* Klotzsch) dibakar dengan api dan ditekankan ke tumit bayi dengan lembut agar segera dapat berjalan (van Andel, 2000); *S. parkeri* dan *Selaginella epirrhizos* Spring juga digunakan untuk mengobati sakit kepala (DeFilipps dkk., 2004).

Secara tradisional *Selaginella* digunakan sebagai obat beberapa penyakit seperti: kanker, infeksi saluran pernafasan, perlukaan, gangguan hati, infeksi saluran kencing, patah tulang dan rematik. Bagian yang digunakan adalah seluruh bagian tumbuhan, meskipun kadang-kadang hanya disebut daun (herba). Pemakaiannya dapat dilakukan secara tunggal maupun kombinasi, segar atau dikeringkan dalam bentuk serbuk, langsung dimakan atau dimasak dahulu (Dalimartha, 1999; Wijayakusuma, 2004). Tumbuhan ini berasa manis dan memberi efek hangat (Bensky dkk., 2004).

Berikut dideskripsikan beberapa resep jamu tradisional yang menggunakan *Selaginella* sebagai bahan utamanya. Pada pengobatan kanker paru-paru, sebanyak 60 g herba kering *S. doederleinii*, 15 g daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) kering, dan 5 g buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) kering direbus pada api kecil dengan 800 mL air, hingga tersisa separuh, lalu disaring, setelah dingin diminum 2-3 kali sehari. Dalam kasus radang paru-paru dapat digunakan 30 g herba kering dan 30 g daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.) segar yang direbus dengan sekitar 800 mL air hingga tersisa

separuhnya, lalu disaring dan diminum dua kali sehari, dosis setiap kali minum 200 mL. Pada kanker rahim, nasofaring, paru-paru, dan kanker lainnya, sebanyak 60 g herba kering direbus selama 3-4 jam dengan api kecil, lalu disaring dan diminum setelah dingin. Pada infeksi saluran nafas, batuk, radang paru, radang amandel, dan kasus infeksi saluran pernafasan atas (ISPA) lainnya, sebanyak 30 g herba kering direbus, lalu diminum. Pada jari bengkok misalnya akibat gigitan ular atau keseleo, herba segar dilumatkan dan ditempel di tempat yang sakit. Pada tulang patah sebanyak 15-30 g herba segar direbus, lalu diminum, serta diperkuat dengan pemakaian luar, dengan menempelkan herba segar yang telah dilumatkan pada tempat yang patah tulang. Pada gangguan hati dan infeksi saluran kencing, herba kering sebanyak 15-30 g direbus selama 3-4 jam, disaring, setelah dingin diminum sekaligus. Untuk obat eksim, sebanyak 10 g herba segar *S. uncinata*, dicuci, dan ditumbuk halus kemudian ditempelkan pada bagian yang sakit, dibiarkan mengering, lalu diganti lagi dengan yang masih segar (Dalimartha, 1999; Wijayakusuma, 2004).

Manfaat obat *Selaginella* membuka peluang usaha komersial. Di Indonesia banyak ditawarkan *Selaginella* dalam bentuk serbuk kering, baik *Selaginella* lokal maupun impor dari Cina, khususnya *S. tamariscina* dan *S. doederleinii*. Di beberapa negara Afrika, seperti Zambia dan Zimbabwe, *Selaginella imbricata* (Forsk.) Spring ex Decaisne diperjualbelikan sebagai bahan obat hingga mengancam kelestariannya di alam (Cunningham, 1993). Pemanfaatan *Selaginella* tidak hanya terbatas untuk pengobatan. Di Gabon, *Selaginella myosurus* (Sw.) Alston digunakan untuk kepentingan ritual atau budaya (Sassen dan Wan, 2006).

PERAN BIOMEDIS BIFLAVONOID

Sifat-sifat biflavonoid memerlukan evaluasi nilai medis dan nutrisinya (Harborne dan Williams, 2000). Penggunaan *Selaginella* dalam pengobatan tradisional Cina memiliki sejarah panjang selama ratusan tahun, meskipun pemanfaatannya relatif terbatas pada beberapa spesies yaitu: *S. tamariscina*, *S. tamariscina* var. *pulvinata*, *S. doederleinii*, *S. moellendorffii*, *S. uncinata* dan *S. involvens* (Chang dkk., 2000; Lin dkk., 1991; Wang dan Wang, 2001). Dari kajian pustaka diketahui terdapat sejumlah spesies *Selaginella* dengan beragam kandungan biflavonoid dan dengan beragam khasiat medis (Tabel 1). Kajian biokimia dan etno-farmakologi terhadap spesies *Selaginella* dari Indonesia jarang dilakukan, meskipun beberapa spesies digunakan dalam obat tradisional, misalnya *S. plana*. Peran medis biflavonoid yang terpenting adalah sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan anti kanker. Ketiganya pada dasarnya bekerja pada lingkungan yang sama dan saling berkaitan, dimana antioksidan dapat mencegah kanker, sedangkan inflamasi merupakan respon tubuh terhadap kanker.

Antioksidan

Oksidasi merupakan kejadian alamiah dalam proses metabolisme tubuh untuk menghasilkan energi, namun proses ini menghasilkan sampah radikal bebas yang dapat menyebabkan berbagai penyakit (Halliwell dan Gutteridge, 1984). Secara alamiah semua organisme memiliki mekanisme untuk mengatasi radikal bebas, misalnya dengan enzim superoksida dismutase (SOD) dan katalase, atau dengan senyawa asam askorbat, tokoferol, dan glutathion

(Mau dkk., 2002). Namun mekanisme pertahanan diri oleh antioksidan ini dapat melemah akibat penuaan atau penyakit, sehingga sangat diperlukan asupan antioksidan dari luar melalui makanan (Turkoglu dkk., 2006).

Cekaman oksidatif diinduksi oleh *reactive oxygen species* (ROS), yaitu berbagai radikal bebas seperti anion superoksida (O_2^-), radikal perhidroksi (HOO^{\cdot}) dan radikal hidroksil (HO^{\cdot}). Radikal-radikal ini terbentuk akibat reduksi elektron molekul oksigen. ROS dapat menyebabkan peroksidasi pada membran lipid, sehingga menyebabkan kerusakan fosfolipid dan lipoprotein (Pryor, 1973). Keikutsertaan antioksidan dalam metabolisme aerob dapat mengimbangi kerusakan oksidatif ini. Pada dasarnya, makhluk hidup memiliki pertahanan diri terhadap cekaman oksidatif (Sato dkk., 1996), namun asupan antioksidan dari tumbuhan dapat meningkatkan daya tahan tubuh (Stajner dkk., 1998; Sanchez-Moreno dkk., 1999; Malencic dkk., 2000). Cekaman oksidatif dapat memicu timbulnya penuaan dini dan penyakit degeneratif seperti kanker, rematik, aterosklerosis, sirosis, dan lain-lain (Freeman dan Crapo, 1982; Halliwell dan Gutteridge, 1984; Maxwell dan Lip, 1997).

Tumbuhan menghasilkan berbagai senyawa antioksidan untuk menangkal radikal bebas, di antaranya biflavonoid, β -karoten, vitamin C dan E (Gaspar dkk., 1994). Para peneliti menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan biflavonoid lebih baik dari pada vitamin C, E, dan β -karoten (Canada dkk., 1990; Myara dkk., 1993). Pemberian antioksidan dapat menurunkan tingkat cekaman oksidatif dan mencegah terjadinya komplikasi berbagai penyakit (Rose dkk., 1982). Ekstrak air *Selaginella bryopteris* (L.) Bak. dapat meningkatkan pelindung terhadap cekaman oksidatif. Perlakuan kultur sel mamalia dengan 1-2,5% ekstrak air dapat melindungi kultur sel dari hidrogen peroksida (Sah dkk., 2005). Aktivitas antioksidan *Selaginella labordei* Hieron ditunjukkan dari kemampuannya untuk menghambat enzim xantin oksidase dan lipoksigenase, serta memakan radikal bebas (Chen dkk., 2005b). Ekstrak *S. involvens* mampu menghambat produksi nitrat oksida (NO) dan ekspresi iNOS/iL-1 β (Joo dkk., 2007). Ekstrak air dari *S. involvens*, *S. delicatula* dan *S. wightii* bersifat antioksidan, meskipun yang berpengaruh secara signifikan terhadap lipid peroksidase hanya *S. involvens* (EC₅₀ = 2 μ g/mL). Hal ini mendukung pandangan tradisional yang menganggap tumbuhan ini dapat memperpanjang usia. Ekstrak ini secara umum tidak beracun, namun pada kadar tinggi dapat menurunkan kadar kolesterol darah (Gayathri dkk., 2005).

Amentoflavon yang diisolasi dari *S. tamariscina* menghambat produksi NO pada makrofage melalui inaktivasi nuclear factor- κ B (NF- κ B). Sumaflavon juga mampu menghambat produksi NO, namun dengan mengblok lipopolisakarida yang menginduksi ekspresi gen iNOS, sedangkan robustaflavon tidak dapat menghambat produksi NO (Yang dkk., 2006). Ginkgetin dilaporkan juga berkhasiat sebagai antioksidan (Sah dkk., 2005), namun laporan lain menyatakan senyawa ini dapat mengalami oksidasi spontan sehingga meningkatkan kadar hidrogen peroksida (Su dkk., 2000). Di sisi lain, ginkgetin dapat menggantikan kafein dalam bahan makanan dan obat tanpa menimbulkan kecanduan (Zhou, 2002).

Anti-inflamasi

Inflamasi merupakan pembengkakan akibat respon tubuh terhadap luka, kebakaran, infeksi mikrobia, dan lain-lain. Proses ini menyebabkan perubahan aliran darah, peningkatan tekanan darah, dan kerusakan jaringan,

karena terbentuknya ROS dan berbagai mediator inflamasi lokal seperti prostaglandin, leukotriena, fosfolipase A-2 (PLA-2), siklooksigenase-2 (COX-2), dan lipoksigenase (Wiert, 2007). PLA-2 dan COX-2 merupakan penyebab utama inflamasi (Berghofer dan Holzl, 1989; Ariyasena dkk., 2004; Chen dkk., 2006; Lim dkk., 2006; Son dkk., 2006). Amentoflavon, taiwaniaflavon, dan ginkgetin dari *S. tamariscina* mampu menghambat inflamasi dengan mempengaruhi induksi iNOS dan COX-2 pada makrofage RAW 264.7 yang distimulasi dengan lipopolisakarida. Ketiganya menghambat transaktivasi gen iNOS dan COX-2 dengan mengblok translokasi sub unit p65 dari NF- κ B. Aktivasi NF- κ B dipengaruhi oleh fosforilasi dan degradasi I- κ B α yang juga dihambat oleh ketiganya (Grijalva dkk., 2004; Woo dkk., 2005; Pokharel dkk., 2006). Amentoflavon yang diisolasi dari *S. tamariscina* dapat menghambat aktivitas fosfolipase C γ 1 dengan IC₅₀ = 29 μ M, tetapi tidak menghambat aktivitas protein kinase (Lee dkk., 1996). Amentoflavon merupakan senyawa anti-inflamasi dengan menghambat aktivitas PLA-2 dan COX-2 (Kim dkk., 1988). Penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa 2',8"-biapigenin dapat menghambat transaktivasi gen iNOS dan COX-2 melalui inaktivasi NF- κ B dengan mencegah translokasi inti p65 (Woo dkk., 2006). Amentoflavon, ginkgetin, 2',8"-biapigenin, dan taiwaniaflavon dapat dikembangkan untuk terapi anti-inflamasi. Hal ini sejalan dengan resep tradisional Cina yang menggunakan ekstrak *S. tamariscina* untuk mengatasi inflamasi (Grijalva dkk., 2004; Woo dkk., 2005, 2006; Pokharel dkk., 2006).

Anti kanker

Penyakit kanker merupakan akibat terganggunya homeostasis metabolisme tubuh, hal ini terkait erat dengan fungsi antioksidan dan anti-inflamasi. Produksi berlebihan NO dan prostaglandin, akibat aktivitas iNOS dan COX-2, mendorong terjadinya penyakit kanker (Catero dkk., 2006). Senyawa biflavonoid yang berguna untuk mengatasi kedua masalah tersebut, semestinya berguna pula untuk mengatasi kanker, namun ternyata tidak semua biflavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan anti-inflamasi bermanfaat pula sebagai anti kanker. Biflavonoid yang paling kuat menghambat kanker adalah ginkgetin, sedangkan senyawa lainnya memberikan hasil bervariasi, tergantung jenis sel kankernya. Aktivitas sitotoksik yang menunjukkan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker menjadi landasan pengembangan obat anti kanker (Kim dkk., 2002).

Agen anti kanker dapat diperoleh dari bahan alam dan turunan-turunannya (Rocha dkk., 2001). Tumbuhan merupakan sumber utama obat anti kanker (Newman dkk., 2000; Cragg dan Newman, 2005). Beberapa ekstrak kasar dan senyawa murni biflavonoid dari *Selaginella* memiliki efek anti kanker. Ginkgetin yang diekstrak dengan etanol dari *S. moellendorffii* mampu menghambat pertumbuhan sel kanker *ovarian adenocarcinoma* (OVCAR-3) (IC₅₀ = 1,8 μ g/mL). Biflavonoid lain dari tumbuhan yang sama, seperti amentoflavon, amentoflavon 7,4',7'',4'''-tetrametil eter, kayaflavon, dan podocarpusflavon A, tidak memiliki bioaktivitas tersebut (Sun dkk., 1997). Pengujian lebih lanjut menunjukkan bahwa efek sitotoksik ginkgetin dapat menyebabkan kematian sel-sel kanker OVCAR-3, *cervical carcinoma* (HeLa) dan foreskin fibroblast (FS-5) secara berturut-turut dengan EC₅₀ = 3,0, 5,2, dan 8,3 μ g/mL. Pemberian ginkgetin sebanyak 3 μ g/mL selama 24 jam menyebabkan terjadinya fragmentasi dan terlepasnya ikatan jalin ganda DNA. Namun pemberian ginkgetin sebanyak 5 μ g/mL selama 30 menit menyebabkan

peningkatan hidrogen peroksida karena oksidasi spontan ginkgetin, hal ini dapat dihambat dengan senyawa antioksidan seperti vitamin C, vitamin E dan katalase (Su dkk., 2000).

Pemberian amentoflavon pada sel kanker melanoma B16F-10, secara signifikan mereduksi pembentukan nodus tumor sejalan dengan tereduksinya tingkat kolagen paru-paru, asam sialat, dan γ -glutamil transpeptidase. Pemberian amentoflavon meningkatkan penghambat ekspresi matriks metalloprotease-1 dan -2 (MMP-1 dan -2), mempengaruhi sitokin, menghambat aktivasi dan translokasi sub unit p65, p50, c-Rel dari NF- κ B, dan faktor transkripsi lainnya seperti c-fos, factor-2, dan adenosina monofosfatase siklis (Guru-vayoorappan dan Kuttan, 2007). Terbukti, amentoflavon yang tidak mampu menghambat pertumbuhan sel OVCAR-3 (Sun dkk., 1997), ternyata mampu menghambat pertumbuhan sel melanoma B16F-10, aktivitas sitokrom P450 (Moltke dkk., 2004), DNA topoisomerase I dan II, serta menginduksi kerusakan DNA dan kromosom, sehingga berpotensi sebagai kandidat anti kanker (Catero dkk., 2006).

Biflavonoid dari ekstrak *S. delicatula*, yaitu robustaflavon 4'-metil eter dan 2'',3"-dihidrorobustaflavon 7,4'-dimetil eter secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan sel tumor Raji dan Calu-1 (Lin dkk., 2000). Ekstraksi bagian aerial *S. delicatula* yaitu: robustaflavon 4',4'''-dimetil eter dan 2,3-dihidroamentoflavon 7,4'-dimetil eter menunjukkan aktivitas sitotoksik (EC₅₀ < 4 μ g/mL) terhadap sel kanker P-388 dan HT-29 (Chen dkk., 2005b). Ekstrak etanol *S. doederleinii* yang bertipe amentoflavon dan heveaflavon bersifat sitotoksik terhadap sel kanker murine L 929 (Lin dkk., 1994). Ekstrak air *S. doederleinii* memiliki aktivitas anti mutagenik sedang terhadap sel kanker (Lee dan Lin, 1988). Hal ini mendukung kegunaan *S. doederleinii* sebagai anti kanker dalam pengobatan Cina.

Pemberian ekstrak *S. tamariscina* dapat menurunkan ekspresi MMP-2 dan -9, menurunkan ekspresi aktivator urokinase plasminogen, serta menghambat pertumbuhan sel metastatik A549 dan *Lewis lung carcinoma* (LLC) (Yang dkk., 2007). Ekstrak metanol *S. tamariscina* dapat menghambat proliferasi sel mesangial yang diaktivasi oleh IL-1 α dan IL-6 (IC₅₀ = 56,0 \pm 2,0 μ g/mL), namun tidak terjadi sitotoksitas. Mekanisme pengambatannya kemungkinan terkait dengan perusakan ekspresi gen dan produksi sitokin pada sel mesangial (Kuo dkk., 1998). Ekstrak *S. tamariscina* dengan pelarut organik secara signifikan menunjukkan efek anti kanker pada kultur sel leukemia HL-60, dan tidak mempengaruhi sel limfosit normal. Sedangkan ekstrak air dapat meningkatkan ekspresi gen penekan tumor p53 dan menahan induksi G1 pada siklus sel. Pemberian *S. tamariscina* sebanyak 1% dari makanan harian dapat mereduksi secara signifikan (P < 0,05) proliferasi sel inti antigen dari epitelium lambung (Lee dkk., 1999). Ekstrak *S. tamariscina* dapat menyebabkan fragmentasi DNA dan penggumpalan inti, semuanya ini merupakan sifat apoptosis, namun sitotoksitas terhadap sel kanker leukemia HL-60 tertekan oleh ROS, termasuk SOD dan katalase. (Ahn dkk., 2006). Fraksi kloroform, etil asetat dan butanol dari ekstrak air *S. tamariscina* dapat merusak sel kanker leukemia U937, dan tidak berpengaruh pada limfosit normal. Ketiga fraksi tersebut kemungkinan secara genotoksik khusus menyerang sel kanker yang sedang aktif membelah. Fraksi air dari ekstrak air *S. tamariscina* dapat menginduksi ekspresi gen supresor tumor p53, sedangkan fraksi lain tidak. Fraksi air dapat mematikan sel leukemia U937, sedang fraksi lainnya hanya menghambat pertumbuhan sel

tersebut (Lee dkk., 1996). Fakta di atas mendukung penggunaan ekstrak *S. tamariscina* untuk terapi anti kanker dalam pengobatan tradisional Cina. *S. tamariscina* berpotensi sebagai kandidat anti metastatik kanker paru-paru (Yang dkk., 2007) dan agen kemopreventif kanker lambung (Lee dkk., 1999). Isokriptomerin dan amentoflavin dari *S. tamariscina* berkhasiat sebagai anti kanker yang efektif disamping sebagai anti-inflammasi, immunosupresan dan analgesik (Kang dkk., 1998, 2001).

Ekstrak daun *S. willdenowii* mengandung 4',7"-di-O-metilamentoflavin, isokriptomerin dan 7"-O-metilrobustafavin yang secara signifikan sitotoksik terhadap berbagai sel kanker (Silva dkk., 1995). Pada pasien terminal *nasopharyngeal carcinoma* (NPC) yang dikenai radioterapi, kecepatan hilangnya NPC pada pasien yang diberi *Selaginella* sebanyak 30 g per hari secara signifikan lebih tinggi dari pada tanpa perlakuan. Ekstrak *Selaginella* dapat meningkatkan radiosensitivitas NPC dan tidak meningkatkan toksisitas akut radioterapi (Zheng dkk., 2006). Sifat anti kanker terhadap sel leukemia HL60 juga dimiliki beberapa senyawa steroid dari *S. tamariscina* (Gao dkk., 2007).

Antimikrobia (virus, bakteri, fungi, dan protozoa)

Penemuan senyawa-senyawa antibiotik baru perlu terus dilakukan, karena mikrobia cenderung membangun resistensi terhadap antibiotik dengan melakukan mutasi dan hadir dalam bentuk baru yang lebih resisten. Ketidakefektifan suatu antibiotik akan semakin meningkatkan resistensi mikrobia (Iwu dkk., 1999; Levy dan Marshall, 2004; Hancock, 2005). Penggunaan antimikrobia dari tumbuhan semakin mendapatkan tempat karena antimikrobia tradisional yang dihasilkan oleh mikrobia mulai tidak efektif karena beberapa penyakit baru tahan terhadap obat tersebut, khususnya penyakit yang diakibatkan virus (Lewis dkk., 1995; Borris, 1996). Sifat antimikrobia *Selaginella* umumnya lemah kecuali beberapa biflavonoid tertentu.

Antivirus. Amentoflavin memiliki aktivitas antivirus terhadap virus influenza, herpes, dan *respiratory syncytial virus* (RSV) (Lin dkk., 1999; Ma dkk., 2001). Amentoflavin yang diisolasi dari ekstrak etanol *S. sinensis* menunjukkan penghambatan terhadap RSV (IC₅₀ = 5,5 µg/mL) (Ma dkk., 2001). Senyawa ini juga menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap reseptor serotonin, terutama 5-HT(1D) dan 5-HT(2C), serta reseptor benzodiazepina dan reseptor opioid sub tipe h-δ (Butterweck dkk., 2002). Amentoflavin dari ekstrak *S. doederleinii* dan *S. tamariscina* berpotensi sebagai antivirus dan anti-inflamasi (Lin dkk., 2000). Amentoflavin secara signifikan menghambat virus influenza A dan B, serta menunjukkan penghambatan sedang terhadap HSV-1 dan -2 (IC₅₀ = 8,5 dan 8,6 µg/mL) (Rayne dan Mazza, 2007). Senyawa biflavonoid lainnya, hinokiflavin mampu menghambat virus influenza sialidase (Yamada dkk., 2007; Miki dkk., 2008) dan memiliki daya hambat yang tinggi terhadap HIV-1 secara *in vivo* (Lin dkk., 1997). Robustafavin dan hinokiflavin yang diisolasi dari ekstrak etanol memiliki daya hambat yang tinggi terhadap polimerase HIV-1 RTase secara *in vitro* (Lin dkk., 1997). Ginkgetin mampu menghambat virus herpes dan sitomegalovirus (Hayashi dkk., 1992), dengan cara menurunkan sintesis protein virus dan menekan transkripsi gen, tanpa menimbulkan keracunan (Middleton dkk., 2000). Sifat antivirus juga dapat diberikan oleh senyawa non biflavonoid, misalnya uncinoside A dan B, suatu glikosida dari *S. uncinata*, bersifat antivirus kuat terhadap RSV (IC₅₀ = 6,9 dan 1,3 µg/mL), serta antivirus sedang terhadap parainfluenza tipe 3 (PIV-3) (IC₅₀ = 13,8 dan 20,8 µg/mL) (Ma dkk., 2003). Lin dkk. (1998; 1999; 2002) dan Flavin

dkk. (2002) mematenkan efek antivirus beberapa biflavonoid dan turunannya, termasuk robustafavin, hinokiflavin, dan amentoflavin terhadap virus influenza (A, B), hepatitis (B), human immunodeficiency virus (HIV-1), herpes (HSV-1, HSV-2), dampa zoster (VZV), dan campak.

Antibakteri. Ekstrak *S. involvens* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* pada kadar di atas 100 µg/mL. Bakteri *P. acnes* bertanggungjawab atas kondisi inflamasi pada penderita jerawat. Oleh karena itu meskipun tidak bersifat antibiotik, ekstrak *S. involvens* dapat dikembangkan menjadi obat jerawat karena dapat mencegah inflamasi (Joo dkk., 2007). Di sisi lain, menurut Sannomiya dkk., (2007) amentoflavin menunjukkan aktivitas mutagenik terhadap bakteri *Salmonella typhimurium*. Lin (2004) mematenkan beberapa senyawa biflavonoid sintetis yang diklaim anti *Mycobacterium*.

Antifungi. Amentoflavin dari ekstrak etil asetat *S. tamariscina* menunjukkan potensi antifungi melawan beberapa fungi patogen, tanpa menyebabkan hemolisis pada sel eritrosit (Woo dkk., 2005; Jung dkk., 2007). Amentoflavin pada kadar 5 dan 10 µg/mL mampu menghambat pembentukan aflatoxin B1 dan B2 (P<0,001) dari *Aspergillus flavus*, sehingga dapat dikembangkan untuk menghasilkan agen pengontrol produksi aflatoxin, meskipun tidak mampu menghambat pertumbuhan fungi tersebut (P>0,05) (Gonzalez dkk., 2001). Di sisi lain, amentoflavin dapat menginduksi akumulasi trehalosa pada *Candida albicans* dan mengganggu transisi dimorfismenya sehingga tidak tumbuh tetapi membentuk hifa semu (Jung dkk., 2006). Amentoflavin menahan siklus pembelahan sel *C. albicans* pada fase-S, sehingga fungi ini tidak berkembang lebih lanjut. Oleh karena itu, amentoflavin berpotensi menjadi kandidat antifungi, khususnya kandidiasis (Jung dkk., 2006; 2007).

Antiprotozoa. Turunan amentoflavin memiliki aktivitas anti malaria sedang terhadap *Plasmodium falciparum* strain W2 (IC₅₀ = 0,98 µg/mL), namun aktivitasnya lemah terhadap strain D6 (IC₅₀ = 2,8 µg/mL) (Rayne dan Mazza, 2007). Amentoflavin dan podocarpusflavin A tidak menunjukkan penghambatan terhadap *Trypanosoma cruzi* (Abe dkk., 2004), sedangkan ginkgetin menunjukkan penghambatan pada IC₅₀ = 11 uM (Weniger dkk., 2006).

Neuroprotektif

Amentoflavin dan ginkgetin pada *Selaginella* dapat meningkatkan aktivitas neuroprotektif melawan cekaman sitotoksik, sehingga berpotensi untuk obat penyakit neurodegeneratif seperti stroke dan Alzheimer (Han dkk., 2005; Kang dkk., 2005). Ekstrak *S. tamariscina* merupakan ramuan yang efektif untuk mencegah dan mengobati penyakit degeneratif otak baik akut seperti stroke maupun kronis seperti demensia. Keduanya menyebabkan hilangnya fungsi otak akibat kerusakan sel-sel syarat secara terus-menerus, sehingga menurunkan daya ingat, kemampuan bahasa, dan kepercayaan diri (Han dkk., 2006). Kemampuan untuk mencegah kerusakan otak ini terutama diberikan oleh kandungan amentoflavin (Kang, 1998).

Vasorelaksan

Ekstrak etil asetat dan n-butanol dari *S. tamariscina* dapat memperkuat aktivitas vasorelaksasi. Ekstrak ini dapat melemaskan otot polos vaskular melalui endotelium yang terkait dengan aktivitas NO (Yin dkk., 2005). Amentoflavin dari ekstrak etil asetat *S. tamariscina* dapat menginduksi relaksasi fenilefrin yang bertanggungjawab terhadap kontraksi aorta. Aktivitas vasorelaksan ini dapat hilang atau

terhambat dengan denudasi endotelium atau praperlakuan jaringan aorta dengan N(G)-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME), 1 H-oksadiazolo[4,3- α]quinoksalin-1-on (ODQ), tetraetilammonium (TEA), metilen biru, dan verapamil, namun tidak dihambat oleh indometasin, glibenklamid, atropin, atau propranolol. Inkubasi cincin aorta berendotelium lengkap dengan amentoflavon meningkatkan produksi cGMP. Senyawa ini dapat mengendorkan otot polos vaskular melalui pemberian sinyal pada endotelium yang terkait dengan NO-cGMP, dengan ikut sertanya saluran non spesifik K⁺ dan Ca²⁺ (Kang dkk., 2004; Yin dkk., 2005).

Anti iradiasi UV

Senyawa flavonoid dikenal memiliki peran sebagai pelindung terhadap iradiasi sinar ultra violet (UV), termasuk beberapa senyawa biflavonoid (Harborne dan Williams, 2000). Ekstrak metanol dari *S. tamariscina* yang mengandung sumaf flavon dan amentoflavon secara signifikan dapat menghambat kemampuan iradiasi sinar UV untuk menginduksi aktivitas MMP-1 dan-2 pada fibroblast primer kulit manusia. Nilai penghambatan sumaf flavon dan amentoflavon terhadap iradiasi sinar UV secara berturut turut adalah IC₅₀ = 0,78 dan 1,8 μ M, sedangkan asam retinoat yang digunakan sebagai kontrol positif memiliki nilai IC₅₀ = 10 μ M (Lee dkk., 2008). Potensi kematian sel akibat iradiasi sinar UV juga secara signifikan tereduksi pada sel yang diperlakukan dengan ekstrak air *S. bryopteris*. Radiasi panas menekan pertumbuhan sel hingga 50%, praperlakuan dengan ekstrak air selama satu jam dapat melindungi sel terhadap tekanan pertumbuhan akibat panas (Sah dkk., 2005).

Beberapa kegunaan lain

Antispasmodik. Ekstrak kloroform-metanol *S. pallescens* dapat menghambat kontraksi spontan otot polos ileum (Rojas dkk., 1999). Amentoflavon yang diisolasi dari daun *S. rupestris* juga memiliki efek antispasmodik yang sama (Chakravarthy dkk., 1981). Amentoflavon juga bersifat anti tukak lambung (Gambhir dkk., 1987; Berghofer dan Holzl, 1989) dan dapat berikatan dengan ROS pada permukaan mukosa lambung, sehingga melindungi sel lambung dari kerusakan (Sannomiya dkk., 2005), dan dapat digunakan untuk pengobatan penyakit lambung (Rojas dkk., 1999). Ekstrak etanol *S. bryopteris* dapat mengobati tukak lambung (Pandey dkk., 1993). Senyawa non-biflavonoid yang diisolasi dari ekstrak metanol *Selaginella lepidophylla* (Hook. & Grev.), 3-metilenhidroksi-5-metoksi-2,4-dihidroksi tetrahidrofuran, juga memiliki efek penghambatan ringan terhadap kontraksi uterus, namun tidak pada otot polos ileum dan duodenum (Perez dkk., 1994).

Anti alergi. Ekstrak etanol *S. tamariscina* memiliki aktivitas anti alergi. Ekstrak ini secara signifikan dapat menghambat anafilaksis pada kulit akibat pemberian histamin dan serotonin. Ekstrak ini dapat mereduksi pelepasan histamin dari sel mast peritoneal dan dapat menaikkan tingkat cAMP intraseluler secara signifikan pada kadar 200 μ g/mL. Ekstrak ini menghambat sel mast yang menyebabkan reaksi alergi. Efek ini dipercepat oleh reduksi pelepasan amina vasoaktif seperti histamin dari sel mast dengan memperkuat membran sel dan melemahkan aktivitas amina ini. *S. tamariscina* berguna untuk mengobati alergi dan penyakit lain yang berkaitan dengan alergi (Dai dkk., 2005).

Anti diabetes. Ekstrak *S. tamariscina* yang disuntikkan secara intraperitoneal (25 g/kg) selama 12 hari dapat menurunkan kadar gula darah dan lipid peroksida, serta

meningkatkan konsentrasi insulin. Secara histologi penyuntikan ini dapat memperbaiki struktur sel pankreas yang rusak akibat aloksan (Miao dkk., 1996). Ekstrak *S. lepidophylla* bersifat hipoglikemik (Andrade-Cetto dan Heinrich, 2005). Amentoflavon dari ekstrak metanol *S. tamariscina* dapat digunakan untuk menangani diabetes tipe-2 dan obesitas melalui penghambatan aktivitas protein tirosina fosfatase 1B (PTP1B) (Na dkk., 2007).

Anti hemoragik. Ekstrak *S. articulata* menunjukkan tingkat netralisasi moderat terhadap efek hemoragik racun ular *Bothrops atrox* (10 μ g/tikus) dengan dosis ekstrak 4 mg/tikus melalui oral (Otero dkk., 2000).

Antinosisepitif. Biflavonoid menghasilkan aktivitas antinosisepitif yang signifikan (Ramesh dkk., 1998; Bittar dkk., 2000; Calixto dkk., 2000). Aktivitas antinosisepitif 13,118-binaringenin lebih tinggi dari pada beberapa obat analgesik pasaran. Mekanismenya tidak berkaitan dengan reseptor opioid (Bittar dkk., 2000).

KEAMANAN SENYAWA BIOAKTIF

Keamanan obat herbal yang dibuat dari bahan alam diyakini lebih tinggi dari pada obat sintesis, bahkan bahan alam ini sering dinyatakan sebagai “aman”, “alamiah” dan “tidak mengandung bahan kimia”. Padahal produk herbal merupakan produk fitokimia, dan beberapa senyawa fitokimia dapat mendorong, menghambat atau meracuni sistem metabolisme manusia (Joy dkk., 1998; Middleton dkk., 2000), sehingga keamanannya perlu diperhatikan (Deegan, 2000; Thadani, 2002). Secara evolusioner, manusia telah membangun pertahanan diri terhadap asupan bahan makanan, dimana sebagian besar senyawa kimia akan diubah pada tahap awal metabolisme. Biflavonoid merupakan senyawa yang dapat bertahan dari proses ini sehingga dapat langsung diserap tubuh dan digunakan (Okuda, 1962).

Keamanan bahan alam dapat bervariasi pada pasien yang berbeda. Pernah dilaporkan, pemberian ekstrak *S. doederleinii* sebagai obat anti kanker menyebabkan kinerja tulang sumsum tertekan, serta menimbulkan tanda-tanda pendarahan pada kulit dan gusi. Gangguan ini berhenti setelah pemberian ekstrak dihentikan (Pan dkk., 2001). Senyawa hordenin, suatu glikosida yang diisolasi dari *S. doederleinii* dapat meningkatkan tekanan darah (hipertensi) (Lin dkk., 1991), suatu efek yang bertentangan dengan flavonoid pada umumnya (Okuda, 1962). Senyawa biflavonoid yang paling melimpah pada *Selaginella*, amentoflavon, dapat menekan kemampuan lipopolisakarida dalam menginduksi pembentukan TNF- α dan IL-1 β yang mengatur produksi senyawa-senyawa anti-inflamasi, sebaliknya pemberian amentoflavon dapat menyebabkan pembentukan COX-2 dan iNOS yang bertanggungjawab terhadap produksi senyawa-senyawa oksidan (Grijalva dkk., 2004).

PENELITIAN SELAGINELLA DI MASA DEPAN

Penelitian *Selaginella* masih terbuka luas untuk dilakukan mengingat masih banyaknya aspek ilmiah yang belum terungkap. Dalam kajian yang paling mendasar, taksonomi tumbuhan, masih terdapat banyak kesalahan identifikasi terhadap taksa ini. Dalam kajian ekologi, adanya keragaman morfologi akibat perbedaan lingkungan serta adanya tuntutan pelestarian akibat konversi habitat yang

mengakibatkan hilangnya keanekaragaman hayati sangat menarik untuk diteliti. Dalam kajian fisiologi, adanya perubahan fluoresensi dan pigmentasi akibat faktor lingkungan dan usia masih menunggu untuk dijelaskan. Dalam kajian biokimia masih terdapat banyak jenis bahan alam, baik biflavonoid maupun lainnya, yang belum dieksplorasi. Salah satu senyawa non-biflavonoid dari *Selaginella* yang menarik diteliti adalah trehalose. Kajian molekuler juga perlu dilakukan untuk memperjelas kajian-kajian di atas.

Morfologi dan molekuler. Banyak penulis melakukan kesalahan dalam identifikasi *Selaginella*, khususnya pada tulisan-tulisan populer. Mereka secara sembarangan mengidentikkan semua spesies *Selaginella* sebagai *S. doederleinii*, termasuk spesies liar dari Jawa. Padahal *S. doederleinii* bukan tumbuhan asli Indonesia, sebaran alamiahnya adalah India, Myanmar, Thailand, Laos, Kamboja, Vietnam, Semenanjung Malaya, Cina, Hongkong, Taiwan, dan Jepang (Huang, 2006; USDA, ARS, NGRP, 2008). Spesies ini tidak ditemukan di pulau Jawa (Alston, 1935a). Pengecekan terhadap koleksi *Selaginella* di Herbarium Bogoriense tidak menemukan adanya *S. doederleinii* di Jawa (ADS dan Tatik Chikmawati, 2007, data tidak ditunjukkan). Kesalahan ini kemungkinan akibat perujukan yang tidak cermat terhadap buku Dalimartha (1999), yang menelaah manfaat obat *S. doederleinii* dan memasukkannya dalam tumbuhan obat Indonesia. Kesalahan serupa terjadi pada buku Harada dkk. (2002), yang menyebutkan *S. plana* sebagai salah satu tumbuhan obat di TN Gunung Halimun (kini TNGHS), namun gambar utama yang ditampilkan adalah *S. wildenowii*. Pengamatan di lapangan menunjukkan *S. wildenowii* sangat mudah ditemukan di tepi jalan menuju Cikaniki (Stasiun Penelitian TNGHS), baik pada persawahan, semak belukar, hutan primer maupun sekunder, sebagaimana deskripsi habitat *S. plana* pada buku tersebut; sedangkan *S. plana* lebih mudah dijumpai di perkampungan pada ketinggian yang lebih rendah (ADS, 2008, pengamatan pribadi). Kesalahan identifikasi sangat berpengaruh terhadap khasiat obat, mengingat adanya perbedaan kandungan kimia antar spesies tumbuhan. Pengamatan di laboratorium menunjukkan kehadiran dan kadar alkaloid, steroid, tanin, flavonoid dan saponin pada beberapa *Selaginella* sangat bervariasi tergantung spesiesnya (ADS, 2007, data tidak ditunjukkan). Meskipun hal ini tidak selalu sejalan dengan pemanfaatan di masyarakat. Masyarakat asli di sekitar TN Gunung Halimun-Salak menggunakan beberapa *Selaginella* secara komplementer atau substitusi untuk pengobatan pasca persalinan, antara lain *S. ornata* (Hook & Grev.) Spring, *S. involvens*, dan *S. wildenowii*, namun untuk keperluan yang sama masyarakat di sekitar Bogor umumnya hanya menggunakan *S. plana* (ADS, 2008, pengamatan pribadi). Tingginya keragaman morfologi pada tingkat infra spesies, serta terjadinya perubahan pigmentasi akibat umur, kekeringan dan faktor lingkungan lainnya dapat merancukan identifikasi berdasarkan karakter morfologi, sehingga perlu adanya identifikasi berdasarkan karakter molekuler, seperti yang dilakukan oleh Korall dkk. (1999) serta Korall dan Kenrick (2002, 2004). Di sisi lain, pada kasus taksonomi *Selaginella* di Malesia perlu dilakukan revisi, karena masih didasarkan pustaka-pustaka lama seperti Alderwereld van Rosenburgh (1915a,b; 1916, 1917, 1918, 1920, 1922) dan Alston (1934, 1935a,b; 1937, 1940).

Keragaman biflavonoid dan bioaktivitasnya. Hingga kini belum ada penelitian yang lengkap mengenai keragaman jenis dan kadar masing-masing biflavonoid pada berbagai spesies *Selaginella* dengan berbagai pelarut

organik dan air. Penelitian yang dilakukan umumnya hanya dalam batasan tertentu, baik terbatas pada ragam spesies, ragam biflavonoid, maupun ragam pelarut. Kadar suatu jenis metabolit sekunder pada suatu tumbuhan sangat menentukan nilai keekonomiannya untuk diusahakan dalam skala industri farmasi modern. Suatu spesies dengan beragam metabolit sekunder tetapi kadar masing-masing rendah relatif kurang ekonomis untuk diusahakan dibandingkan dengan suatu spesies dengan ragam metabolit sekunder yang terbatas, tetapi kadarnya tinggi, karena industri farmasi modern memanfaatkan metabolit sekunder pada tingkat molekuler. Sebaliknya dalam pengobatan tradisional, hal tersebut tidak selalu menjadi pertimbangan karena obat tradisional umumnya dalam bentuk ekstrak kasar, sehingga kekurangan khasiat dari suatu tumbuhan akan dengan mudah ditutupi tumbuhan lain. Dalam studi fitokimia dan kemotaksonomi, keragaman jenis metabolit sekunder yang tinggi sangat membantu proses identifikasi, meskipun kadar masing-masing tidak terlalu tinggi. Namun pada kadar yang sangat rendah, suatu jenis metabolit sekunder tidak berarti dalam studi ini, karena hadir dan tidaknya sering dipengaruhi kondisi lingkungan, bukan hanya faktor genetis. Di sisi lain, bioaktivitas setiap biflavonoid juga perlu dipertegas mengingat hingga kini baru amentoflavon dan ginkgetin yang kajian bioaktivitasnya relatif lengkap.

Senyawa kimia lain. *S. lepidophylla* sering disebut *resurrection plant* karena mampu bertahan hidup terhadap kekeringan yang panjang dan pulih kembali melalui proses rehidrasi (Crowe dkk., 1992), bahkan apabila 99% air dari tubuhnya telah terambil (van Dijk dkk., 2002). Kekeringan dapat menyebabkan perubahan fluoresensi dan pigmentasi, tetapi tidak menyebabkan kematian (Casper dkk., 1992). Kemampuan bertahan ini diberikan oleh trehalose, suatu bentuk gula sederhana yang tidak reaktif dan sangat stabil. Trehalose merupakan hasil ikatan antara glukosida oksigen dengan dua cincin heksosa berenergi rendah (1 kcal/mol) (Paiva dan Panek, 1996). Trehalose banyak ditemukan pada bakteri, fungi dan invertebrata (Elbein, 1974; Crowe dkk., 1984), namun jarang dijumpai pada tumbuhan, bahkan Angiospermae tidak mampu mensintesisnya (Muller dkk., 1995). Beberapa spesies *Selaginella* telah dilaporkan mengandung trehalose dengan kadar yang relatif tinggi, yaitu: *S. lepidophylla* (Adams dkk., 1990; Mueller dkk., 1995; Zentella dkk., 1995) dan *Selaginella sartorii* Hieron (Iturriaga dkk., 2000). Kadar trehalose dapat mencapai sekitar 10-15% dari berat kering sel (Grba dkk., 1975). Kadar trehalose yang tinggi bertanggungjawab atas daya tahan terhadap kekeringan dan cekaman panas (Avigad, 1982). Tingginya akumulasi trehalose menyebabkan spesies ini sangat prospektif sebagai biostabilisator molekuler untuk berbagai penggunaan, seperti kosmetik, farmasi dan pangan (Roser, 1991; Kidd dan Devorak, 1994).

PENUTUP

Kemajuan peradaban telah menimbulkan berbagai bentuk cekaman dalam metabolisme sel, sehingga menurunkan daya tahan tubuh dan memicu munculnya berbagai penyakit baru. Tumbuhan, beserta mikrobial, merupakan sumber utama senyawa fitokimia untuk mengatasi persoalan tersebut. Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai sumber obat-obatan adalah *Selaginella*. Khasiat tumbuhan ini terutama disebabkan oleh kandungan senyawa biflavonoid, suatu bentuk dimer dari flavonoid. Cara biosintesis biflavonoid sangat beragam sehingga

senyawa yang dihasilkan juga beragam. *Selaginella* mengandung amentoflavon, 2',8"-biapigenin, ginkgetin, heveaflavon, hinokiflavon, isokriptomerin, kayaflavon, podocarpusflavon A, robustaflavon, sumaflavon, dan taiwaniaflavon. Amentoflavon merupakan senyawa paling penting dan paling luas sebarannya dalam *Selaginella*, adapun sumber biflavonoid yang paling beragam adalah *S. tamariscina*. Secara tradisional, *Selaginella* terutama digunakan untuk pengobatan luka, pasca persalinan, dan gangguan menstruasi. Secara medis, biflavonoid berguna sebagai antioksidan, anti-inflamasi, anti kanker, antimikrobia (antivirus, antibakteri, antifungi, antiprotozoa), neuroprotektif, vasorelaksan, anti iradiasi UV, anti-spasmodik, anti-alergi, anti hemoragik, dan antinosisseptif. Kemampuan antioksidan biflavonoid ini merupakan peran paling penting, serta terkait dengan kemampuan anti kanker dan anti inflamasi. Sifat antioksidan biflavonoid lebih kuat dari pada β -karoten, vitamin C dan E. Kajian biflavonoid pada *Selaginella* masih menyisakan banyak pertanyaan. Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam penelitian ini antara lain: (i) perlunya mempertegas identitas spesies, mengingat tingginya keragaman morfologi, termasuk dengan menggunakan metode molekuler; (ii) perlunya memperluas cakupan penelitian dengan memperbanyak jenis bahan alam, ragam spesies, dan metode ekstraksinya; serta (iii) perlunya memperluas pengujian bioaktivitas, termasuk pada senyawa non-biflavonoid, yang juga berpotensi ekonomi tinggi seperti trehalose.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Prof. Keon Wook Kang dan Dr. Yuba Raj Pokharel dari Universitas Chosun, Gwangju, Korea Selatan yang telah mengirimkan sejumlah publikasi ilmiah yang sangat berharga terkait dengan kimia biflavonoid dan pemanfaatannya. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Prof. Umesh R. Desai dari Universitas Persemakmuran Virginia, Richmond, Amerika Serikat atas perkenannya untuk mensitasi telaah pustaka yang sangat menarik tentang sintesis biflavonoid. Penulis mengucapkan terimakasih pula kepada Dr. Petra Korall dari Universitas Stockholm dan Museum Sejarah Alam Swedia atas kiriman sejumlah publikasi penelitian molekuler. Terima kasih juga disampaikan kepada mitra bestari naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abe, F., S. Nagafuji, H. Okabe, H. Akahane, E. Estrada-Muniz, and M. Huerta-Reyes. 2004. Trypanocidal constituents in plants 3. Leaves of *Garcinia intermedia* and heartwood of *C. brasiliense* *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 27 (1): 141-143.
- Abla, A., H. Sayipzat, and S. Ababakri. 2006. Flavonoids compounds and advances in the research on pteridophyte's (fern) flavonoids. *Biotechnology (Harbin)* 16 (6): 95-98.
- Adams, R.P., E. Kendall, and K.K. Kartha. 1990. Comparison of free sugars in growing and desiccated plants of *Selaginella lepidophylla*. *Biochemical Systematics and Ecology* 18: 107-110.
- Ahmad, F. bin and H. Raji. 1992. Medicinal Plants of the Murut Community in Sabah. In: Ghazzaly, I., O. Siraj, and M. Murtedza. (eds.). *Forest Biology and Conservation in Borneo*. Kota Kinabalu: Centre for Borneo Studies.
- Ahn, S.-H., Y.-J. Mun, S.-W. Lee, S. Kwak, M.-K. Choi, S.-K. Baik, Y.-M. Kim, W.-H. Woo. 2006. *Selaginella tamariscina* induces apoptosis via a caspase-3-mediated mechanism in human promyelocytic leukemia cells. *Journal of Medicinal Food* 9 (2): 138-144.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1915a. *Malayan Fern Allies*. Batavia: The Department of Agriculture, Industry, and Commerce.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1915b. New or interesting Malay ferns 7. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 2 (20): 1-28.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1916. New or interesting Malay ferns 8. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 2 (23): 1-27.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1917. New or interesting Malay ferns 9. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 2 (24): 1-8.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1918. New or interesting Malay ferns 10. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 2 (28): 1-66.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1920. New or interesting Malay ferns 11. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 3 (2): 129-186.
- Alderwereld van Rosenburgh, C.R.W.K. van. 1922. New or interesting Malay ferns 12. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 3 (5): 179-240.
- Alston, A.H.G. 1934. The genus *Selaginella* in the Malay Peninsula. *Garden Bulletin Strait Settlements* 8: 41-62.
- Alston, A.H.G. 1935a. The *Selaginella* of the Malay Islands: I. Java and the Lesser Sunda Islands. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 3 (13): 432-442.
- Alston, A.H.G. 1935b. The Philippines species of *Selaginella*. *The Philippines Journal of Science* 58: 359-383.
- Alston, A.H.G. 1937. The *Selaginella* of the Malay Islands: II. Sumatra. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 3 (14): 175-186.
- Alston, A.H.G. 1940. The *Selaginella* of the Malay Islands: III. Celebes and the Moluccas. *Bulletin Jardin Botanique de Buitenzorg* 3 (16): 343-350.
- Andrade-Cetto, A. and M. Heinrich. 2005. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology* 99: 325-348.
- ARCBC. 2004. *Checklist of Medicinal Plants in Southeast Asia*. Manila: ASEAN Regional Centre for Biodiversity Conservation. www.aseanbiodiversity.org/medicinal_plants/page7.htm
- Ariyasena, J., S.-H. Baek, N. B. Perry, and R. T. Weavers. 2004. *Ether-linked biflavonoids from Quintinia acutifolia*. *Journal of Natural Products* 67: 693-696.
- Armaka, M., E. Papanikolaou, A. Sivropoulou. 1999. Antiviral properties of isoborneol, a potent inhibitor of herpes simplex virus type 1. *Antiviral Research* 43: 79-92.
- Arts, I.C. and P.C. Hollman. 2005. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 81: 317-325.
- Avigad, G. 1982. Sucrose and other disaccharides. In Loewus, F.A. and W. Tanner (eds.). *Encyclopedia of Plant Physiology, New Series*. New York: Springer-Verlag.
- Baker, W., and W.H.C. Simmonds 1940. Derivatives of 5,6,4'- and 5,8,4'-trihydroxyflavones, and a note on the structure of ginkgetin. *Journal of Chemical Society* 1370-1374.
- Basso, L.A., L.H. da Silva, A.G. Fett-Neto, W.F. de Azevedo Jr., I.S. de Moreira, M.S. Palma, J.B. Calixto, S. Astolfi-Filho, R.R. dos Santos, M.B. Soares, and D.S. Santos. 2005. The use of biodiversity as source of new chemical entities against defined molecular targets for treatment of malaria, tuberculosis, and T-cell mediated diseases; A Review. *Memio Instituto do Oswaldo da Cruz* 100: 475-506.
- Batugal, P.A., J. Kanniah, L.S. Young and J.T. Oliver (eds.). 2004. *Medicinal Plants Research in Asia, Volume 1: The Framework and Project Workplans*. Serdang, Selangor DE, Malaysia: International Plant Genetic Resources Institute-Regional Office for Asia, the Pacific and Oceania (IPGRI-APO).
- Baureithel K. H., K.B. Buter, A. Engesser, W. Burkard, and W. Schaffner. 1997. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharmaceutica Acta Helveticae* 72 (3): 153-157.
- Bennie, L., Coetzee, J., Malan, E. and Ferreira, D. 2002. (4-6)-Coupled proteracacinidins and promelacacinidins from *Acacia galpinii* and *Acacia caffra*. *Phytochemistry* 60: 521-532.
- Bennie, L., J. Coetzee, E. Malan, and D. Ferreira. 2001. Structure and stereochemistry of triflavanoids containing both ether and carbon-carbon interflavanyl bonds. *Phytochemistry* 57: 1023-1034.
- Bennie, L., Malan, E., Coetzee, J. and Ferreira, D. 2000. Structure and synthesis of ether-linked proteracacinidin and promelacacinidin proanthocyanidins from *Acacia caffra*. *Phytochemistry* 53: 785-793.
- Bensky, D., S. Clavey, and E. Stöger. 2004. *Chinese Herbal Medicine - Materia Medica*. 3rd ed. Seattle, W.A.: Eastland Press.
- Berge, D.D., A.V. Kale, T.C. Sharma. 1979. *Chemistry and Industry*. 282-283.
- Berge, D.D., A.V. Kale, T.C. Sharma. 1980. *Chemistry and Industry*. 787-788.
- Berghofer, R. and J. Holz. 1987. Biflavonoids in *Hypericum perforatum*. Part 1. Isolation of 13,118-biapigenin. *Planta Medica* 216-217.
- Berghofer, R. and J. Holz. 1989. Isolation of 13',118-biapigenin (amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 55: 91.
- Bisnack, R., B. J. Boersma, R.P. Patel, M. Kirk, C.R. White, V. Darley-Usmar, S. Barnes, F. Zhou, and D.A. Parks. 2001. Enhanced antioxidant activity after chlorination of quercetin by hypochlorous acid. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 25 (6): 434-443.
- Bittar, M., M.M. de Souza, R.A. Yunes, R. Lento, F. Delle Monache, and V. Cechinel-Filho. 2000. Antinociceptive activity of 13,118-binarigenin, a biflavonoid present in plants of the Guttiferae. *Planta Medica* 66 (1): 84-86.
- Blake, S. 2004. *Constituents of Medicinal Plants*. London: LifeLong Press.
- Borris, R.P. 1996. Natural products research: perspectives from a major pharmaceutical company. *Journal of Ethnopharmacology* 51: 29-38.
- Bouquet, A., A. Cave, and R. Paris 1971. Plantes medicinales du Congo-Brazzaville (III) plantes medicinales et phytotherapie. *Tome 5* (2): 154-158.
- Bourdy, G. and A. Walter. 1992. Maternity and medicinal plants in Vanuatu I. The cycle of reproduction. *Journal of Ethnopharmacology* 37: 179-196

- Braide, V.B. 1989. Antispasmodic extracts from seeds of *Garcinia kola*. *Fitoterapia* 9: 123.
- Braide, V.B. 1993. Antiinflammatory effect of kolaviron, a biflavonoid extract of *Garcinia kola*. *Fitoterapia* 64 (5): 433.
- Brolis, M., B. Gabetta, and N. Fuzzati. 1998. HPLC-DAD-MS identification and HPLC-UV quantification of the major constituents of *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia* 69 (5): 27-28.
- Brouillard, R. and A. Cheminant. 1988. Flavonoids and plant color. In: Cody, V., E. Middleton, and J.B. Harborne (eds.). *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Cellular and Medicinal Properties*. New York: Alan R. Liss.
- Calixto, J.B., A. Beirith, J. Ferreira, A.R. Santos, V. Cechinel-Filho, and R.A. Yunes. 2000. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytotherapy Research* 14: 401-418.
- Camus, J. M. 1997. The genus *Selaginella* (Selaginellaceae) in Malesia. In Dransfield, J. (ed.). *Plant Diversity of Malesia III*: 59-69.
- Canada, A.T., E. Giannella, J.D. Nguyen, and R.P. Mason. 1990. The production of reactive oxygen species by dietary flavonols. *Free Radical in Biology and Medicine* 9 (5): 441-449.
- Casper, C., W.G. Eickmeier, and C.B. Osmond. 1993. Changes of fluorescence and xanthophyll pigments during dehydration in the resurrection plant *Selaginella lepidophylla* in low and medium light intensities. *Oecologia* 94, 528-533.
- Cassels, B.K., F.J. Dajas, J.H. Medina, A.C. Paladini, and R.H. Silveira. 1998. Flavonoid and biflavonoid derivatives, their pharmaceutical compositions, their anxiolytic activity. *United States Patent 5756538* (May 26, 1998).
- Cassels, B.K., F.J. Dajas, J.H. Medina, A.C. Paladini, and R.H. Silveira. 1998. Flavonoid and biflavonoid derivatives, their pharmaceutical compositions, their anxiolytic activity. *United States Patent 6004998* (December 21, 1999).
- Catero, G., C. Campanella, S. Mateos and F. Cortes. 2006. Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin. *Mutagenesis* 21 (5): 321-325.
- Chakravarthy, B.K., Y.V. Rao, S.S. Gambhir, and K.D. Gode. 1981. Isolation of amentoflavone from *Selaginella rupestris* and its pharmacological activity on central nervous system, smooth muscles and isolated frog heart preparations. *Planta Medica*. 43 (9): 64-70.
- Chang, C-Y, X-D. Chen, X-Y. Xiao, and R-C. Lin. 2000. Studies on micromorphology and its significance in anatomy and identification of *Selaginella*. *Journal of Medication Analysis* 20 (2): 75-78.
- Chen, F.C.L, Y.-M. Lin, S.-K. Huang, and T. Ueng. 1976. *Heterocycles*. 4: 1913-1915.
- Chen, J., H.W. Chang, H.P. Kim, and H. Park, 2006. Synthesis of phospholipase A₂ inhibitory biflavonoids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 16: 2373-2375.
- Chen, J.-J., C.-Y. Duh, and J.-F. Chen. 2005a. New cytotoxic biflavonoids from *Selaginella delicatula*. *Planta Medica*. 71 (7): 659-665
- Chen, K., G.W. Plumb, R.N. Bennett, and Y. Bao. 2005b. Antioxidant activities of extracts from five anti-viral medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 96 (1-2): 201-205
- Cholbi M. R., M. Paya, and M.J. Alcaraz. 1991. Inhibitory effect of phenolic compounds on CCl₄ induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia* 47: 195-199.
- Cragg, G.M., and D.J. Newman. 2005. Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology* 100: 72-79.
- Crowe, J.F., F.A. Hoekstra, and L.M. Crowe. 1992. Anhydrobiosis. *Annual Review of Physiology* 54. 579-599.
- Crowe, J.H., L.M. Crowe, and D. Chapman. 1984. Preservation of membranes in anhydrobiotic organisms: the role of trehalose. *Science* 223: 701-703.
- Cunningham, A.B. 1993. African medicinal plants: setting priorities at the interface between conservation and primary health care. *People and Plants Working Paper 1*. Paris. UNESCO.
- Czeladzinski, S. 2003. *Selaginella* at the Barbican. *Plant Heritage* 10 (2): 472-476.
- Dai, Y., P.P.-H. But, L.-M. Chu, and Y.-P. Chan. 2005. Inhibitory effects of *Selaginella tamariscina* on immediate allergic reactions. *American Journal of Clinical Medicine* 33 (6): 957-966.
- Dai, Z., S.-C. Ma, G.-L. Wang, F. Wang, R.-C. Lin. 2006. A new glucoside from *Selaginella sinensis*. *Journal of Asian Natural Products Research* 8 (6): 529-533.
- Dalimartha, S. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Yogyakarta: Trubus Agriwidya.
- de Almeida-Agra, C. and I.C. Dantas. 2004. *Identificacao dos Fitoterapicos Indicados Pelos Raizeros e Utilizados Pelas Mulheres no Combate a Enfermidades do Aparelho Geniturinario na Cidade de Campina Grande - PB*. Paraiba: Universidade Estadual da Paraiba
- Debeaujon, I., K.M. Léon-Kloosterziel, and M. Koomneef. 2000. Influence of the testa on seed dormancy, germination and longevity in *Arabidopsis*. *Plant Physiology* 122: 403-414.
- Deegan, A.E. 2000. "Natural" but not necessarily safe. *Guardian* 2 (3): 1-2.
- DeFilippis, R.A., S.L. Maina and J. Crepin. 2004. *Medicinal Plants Index of the Guianas (Guyana, Surinam, French Guiana)*. Washington, D.C.: Smithsonian Institution.
- Dixit, R.D. and G.K. Bhatt. 1974. Ferns: A much neglected group of medicinal plants II. *Journal of Research Indian Medicine* 9: 59-68.
- Dixon, R.A. L. Achnine, P. Kota, C. J. Liu, M. S. S. Reddy, and L. J. Lang, 2002. The phenylpropanoid pathway and the plant defence-A genomic perspective. *Molecular Plant Pathology* 3: 371-390.
- DNP. 1992. *Dictionary of Natural Products*. New York: Chapman and Hall.
- Dreschner, E.E., J. Ruperto, G. Wong, and H.L. Newmark. 1991. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 7: 1193-1196.
- Duarte, J., R. Perez-Palencia, F. Vargas, M.A. Ocete, F. Perez-Viscaio, A. Zarzuelo, and J. Tamargo. 2001. Antihypertensive effects of the flavonoids quercetin in spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology* 133 (1): 117-124.
- Dubber, M.J. 2005. *Application of CE, HPLC and LC-MS-MS for the Analysis and Quality Control of Ginkgo biloba Dosage Forms*. [Dissertation]. Rhodes: Rhodes University.
- Echavarren, A.M. and J.K. Stille. 1987. Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannes *Journal of American Chemical Society* 109: 5478-5486.
- Edenharder, R., I. von Petersdorff, and R. Rauscher. 1993. Antimutagenic effects of flavonoids, chalcones and structurally related compounds on the activity of 2 amino-3-methylimidazo-4,5-f quinoline (IQ) and other heterocyclic amine mutagens from cooked food. *Mutant Research* 28: 261-274.
- Elbein, A.D. 1974. The metabolism of alpha, alpha-trehalose. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* 30: 227-256
- Farnsworth, N.R. 1994. *Ethnobotany and the Search for New Drugs*. New York: John Wiley and Sons.
- Farombi, E.O., B.F. Adepoju, O.E. Ola-Davies, and G.O. Emerole, 2005. Chemoprevention of aflatoxin B1-induced genotoxicity and hepatic oxidative damage in rats by kolaviron, a natural biflavonoid of *Garcinia kola* seeds. *European Journal of Cancer Prevention* 14 (3): 207-214.
- Ferreira, D. and R. Bekker. 1996. Oligomeric proanthocyanidins: naturally occurring O-heterocycles. *Natural Products Report* 13: 411-433.
- Ferreira, D., D. Slade, and J.P.J. Marais. 2006. Flavans and Proanthocyanidins. In: Anderson, O.M. and K.R. Markham, (eds.). *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Boca Raton, FL: CRC Press,
- Ferreira, D., R.J.J. Nel, and R. Bekker. 1999. In: Barton, D.H.R., K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, and B.M. Pinto. (eds.). *Comprehensive Natural Products Chemistry*. New York: Elsevier.
- Ferreira, D.E., V. Brandt, J. Coetzee, and E. Malan, 1999. Condensed tannins. In: Zechmeister, L., W. Herz, H. Falk, G.W. Kirby, and R.E. Moore. (eds.). *The Chemistry of Organic Natural Products*. Wien: Springer.
- Flavin, M.T., Y.-M. Lin, D.E. Zembower, and H. Zhang. 2001. Robustaflavone, intermediates and analogues and method for preparation thereof and a method for synthesizing the same are provided. *United States Patent 6225481* (May 1, 2001).
- Flavin, M.T., Y.-M. Lin, D.E. Zembower, R. Schure, and G.-X. Zhao. 2002. Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents. *United States Patent 6399654* (June 4, 2002).
- Freeman B.A., and J.D. Crapo. 1982. Biology of diseases, free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 47: 412-426.
- Gambhir, S.S., R.K. Goel, and G. Dasgupta. 1987. Anti-inflammatory and antiulcerogenic activity of amentoflavone. *Indian Journal of Medicinal Research* 85: 689-693.
- Gao, L.-L., S.-L. Yin, Z.-L. Li, Y. Sha, Y.-H. Pei, G. Shi, Y.-K. Jing, and H.-M. Hua. 2007. Three novel sterols isolated from *Selaginella tamariscina* with antiproliferative activity in leukemia cells. *Planta Medica* 73: 1112-1115.
- Gaspar, J., A. Rodrigues, A. Laires, F. Silva, S. Costa, M.J. Monteiro, C. Monteiro, and J. Rueff. 1994. On the mechanism of genotoxicity and metabolism of quercetin. *Mutagenesis* 9: 445-449.
- Gayathri, V., V. Asha, and A. Subromaniam, 2005. Preliminary studies on the immunomodulatory and antioxidant properties of *Selaginella* species. *Indian Journal of Pharmacology* 37 (6): 381-385.
- Geiger, H. and C. Quinn. 1976. Biflavonoids. In: Harborne, J.B., T.J. Mabry, and H. Mabry. (eds). *The Flavonoids*. London: Chapman and Hall.
- GIAI. 2006. *Glossarium Istilah Asing-Indonesia*. Jakarta: Pusat Bahasa, Departemen Pendidikan Nasional.
- Gil, B., M.J. Sanz, M.C. Terencio, R. Gunasegaran, M. Paya, and M.J. Alcaraz. 1997. Morelloflavone, a novel biflavonoid inhibitor of human secretory phospholipase A2 with antiinflammatory activity. *Biochemical Pharmacology* 53: 733-740.
- Gonçalez, E., J.D. Felicio, and M.M. Pinto. 2001. Biflavonoids inhibit the production of aflatoxin by *Aspergillus flavus*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 34: 1453-1456.
- Grba, S., E. Oura, and H. Suomalainen. 1975. On the formation of glycogen and trehalose in baker's yeast. *European Journal of Applied Microbiology* 2: 29-31.
- Grijalva, V., S. Navarro, A. Rhule, and D.M. Shepherd. 2004. The immunomodulatory effects of amentoflavone on cultured macrophages (RAW264.7) and dendritic cells (DC2.4). In: *Abstracts of 21st Annual Meeting*. Pacific Northwest Association of Toxicologists (Panwat). Oregon, September 17-19, 2004.
- Grover, S.K., A.C. Jain, and T.R. Seshadri. 1964. *Tetrahedron* 20: 555-564.
- Guruvayoorappan, C. and G. Kuttan. 2007. Effect of amentoflavone on the inhibition of pulmonary metastasis induced by B16F-10 melanoma cells in C57BL/6 mice. *Integrated Cancer Therapy* 6 (2): 185-197.

- Halliwell, B., and J.M.C. Gutteridge. 1984. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *The Lancet* 323 (8391): 1396-1397.
- Han, B.-H., S.-S. Kang, and K.-H. Son. 2006. Composition for preventing or treating acute or chronic degenerative brain diseases including extract of *Selaginella tamariscina* Spring. *World Intellectual Property Organization Publication Number: WO/2006/001664* (January 5, 2006).
- Hancock, E.W. 2005. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infectious Diseases* 5 (4): 209-218.
- Harada, K., M. Rahayu, and A. Muzakir. 2002. *Medicinal Plants of Gunung Halimun National Park, West Java, Indonesia*. Bogor: Biodiversity Conservation Project -JICA, PHPA & LIPI.
- Harborne, J.B. 1980. Plant phenolics. In: Bella, E.A. and B.V. Charlwood (eds.). *Encyclopedia of Plant Physiology*. Berlin: Springer.
- Harborne, J.B. 1989. *Methods in Plant Biochemistry I. Plant Phenolics*. London: Academic Press.
- Harborne, J.B. and C.A. Williams. 2000. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 55: 481-504.
- Harborne, J.B. and H. Baxter. 1999. *Handbook of Natural Flavonoids*. Chichester: John Wiley and Sons.
- Harvey, A. 2000. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drug Discovery Today* 5 (7): 294-300.
- Havsteen, B. 1983. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochemical Pharmacology* 32 (7): 1141-1148.
- Havsteen, B.H. 2002. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics* 96: 67-202.
- Hayashi, K., T. Hayashi and N. Morita. 1992. Mechanism of action of the antiherpetic virus biflavone ginkgetin. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 36: 1890-1893.
- Hayashi, K., T. Hayashi, H. Otsuka, (dkk.) 1997. Antiviral activity of 5,6,7-trimethoxyflavone and its potentiation of the antiherpetic activity of acyclovir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 39, 821-4.
- Heo, M.Y., K.S. Yu, K.H. Kim, H.P. Kim, and W.W. Au. 1992. Anticlastogenic effect of flavonoids against mutagen-induced micronuclei in mice. *Mutant Research* 284: 243-249.
- Herrmann, K. 1976. Flavonols and flavones in food plants: A review. *Journal of Food Technology* 11: 433-448.
- Heyne, K. 1927. *De Nuttige Planten van Nederlands-Indie*. 2nd ed. Vol. 1. 's-Gravenhage: Departement van Landbouw, Nijverheid en Handel in Nederlands-Indie.
- Hikino, H., T. Okuyama, H. Jin, and T. Takemoto. 1973. Screening of Japanese ferns for phytoecdysones. I. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 21: 2292-2302.
- Huang, T.-C. 2006. *Flora of Taiwan Vol. 6*. 2nd ed. Taipei: National University of Taiwan.
- Iturriaga, G., D.F. Gaff, and R. Zentella. 2000. New desiccation-tolerant plants, including a grass, in the central highlands of Mexico, accumulate trehalose. *Australian Journal of Botany* 48: 153-158.
- Iwu, M.M. and O.A. Igboko. 1982. Flavonoids of *Garcinia kola* seeds. *Journal of Natural Products* 45: 650-651.
- Iwu, M.M. 1985. Antihepatotoxic constituents of *Garcinia kola* seeds. *Experientia* 41: 699-707.
- Iwu, M.M. 1999. *Garcinia kola*: a new adaptogen with remarkable immunostimulant, anti-infective and anti-inflammatory properties. *Abstract of the International Conference on Ethnomedicine and Drug Discovery*; Silver Spring, Maryland, USA, November 3-5, 1999.
- Iwu, M.M., O.A. Igboko and C.O. Okunji, and M.S. Tempesta. 1990. Antidiabetic and aldose reductase activities of biflavones of *Garcinia kola*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 42: 290-292.
- Iwu, M.M., O.A. Igboko, U.A. Onwuchekwa, and C.O. Olaniyi. 1987.. Evaluation of the hepatotoxic activity of the biflavonoids of *G. kola* seed. *Journal of Ethnopharmacology* 21 (2): 127-138.
- Iwu, M.W., A.R. Duncan and C.O. Okunji. 1999. New antimicrobials of plant origin. In: Janick, J. (ed.). *Perspectives on New Crops and New Uses*. Alexandria, VA.: ASHS Press.
- Jermy, A.C. 1990. Selaginellaceae. In: Kubitzki, K., K.U. Kramer and P.S. Green (eds.). *The Families and Genera of Vascular Plants, 1. Pteridophytes and Gymnosperms*. Berlin: Springer.
- Joo, S.S., S.K. Jang, S.G. Kim, J.-S. Choi, K.W. Hwang, and D.I. Lee. 2007. Anti-acne activity of *Selaginella involvens* extract and its non-antibiotic antimicrobial potential on *Propionibacterium acnes*. *Phytotherapy Research*. www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/116328562/ABSTRACT
- Joy P.P., J. Thomas, S. Mathew, and B.P. Skaria. 1998. *Medicinal Plants*. Kerala: Kerala Agricultural University.
- Jung, H.J., K. Park, I.-S. Lee, H.S. Kim, S.-H. Yeo, E.-R. Woo, and D.G. Lee. 2007. S-Phase accumulation of *Candida albicans* by anticandidal effect of amentoflavone isolated from *Selaginella tamariscina*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30 (10): 1969-1971.
- Jung, H.J., W.S. Sung, S.-H. Yeo, H.S. Kim, I.-S. Lee, E.-R. Woo, and D.G. Lee. 2006. Antifungal effect of amentoflavone derived from *Selaginella tamariscina*. *Archives of Pharmacology Research* 29 (9): 746-751.
- Kamil, M., M. Ilyas, W. Rahman, N. Hasaka, M. Okigawa, and N. Kawano. 1981. Taiwaniaflavone and its derivatives: a new series of biflavones from *Taiwania cryptomerioides* Hayata. *Journal of Chemical Society Perkin Transaction 1*: 553-559.
- Kandaswami, C. and E. Middleton. 1994. Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. In: Armstrong, D. (ed.). *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. New York: Plenum Press.
- Kang, D.G., M.H. Yin, H. Oh, D.H. Lee, and H.S. Lee. 2004. Vasorelaxation by amentoflavone isolated from *Selaginella tamariscina*. *Planta Medica* 70 (8): 718-722.
- Kang, S.-S. (et al) 2001. *Korean Patent No. 267060* (March 2, 2001).
- Kang, S.-S. (et al) 1998. *Korean Patent No. 137179* (April 25, 1998)
- Kidd, G. and J. Devorak. 1994. Trehalose is a sweet target for agrobiotech. *Biotechnology* 12: 1328-1329.
- Kim, H.K, K.H. Son, H.W. Chang, S.S. Kang, and H.P. Kim. 1998. Amentoflavone, a plant biflavone: a new potential anti-inflammatory agent. *Archives of Pharmacological Research* 21 (4): 406-410.
- Kim, J. and E.J. Park. 2002. Cytotoxic anticancer candidates from natural resources. *Current Medicine in Chemical Anti-Cancer Agents* 2: 485-537
- Korall, P. and P. Kenrick. 2002. Phylogenetic relationships in Selaginellaceae based on rbcL sequences. *American Journal Botany*. 89: 506-517.
- Korall, P. and P. Kenrick. 2004. The phylogenetic history of Selaginellaceae based on DNA sequences from the plastid and nucleus: extreme substitution rates and rate heterogeneity. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 31: 852-864
- Korall, P., P. Kenrick and J.P. Therrien. 1999. Phylogeny of Selaginellaceae: evaluation of generic/subgeneric relationships based on rbcL gene sequences. *International Journal of Plant Science*. 160, 585-594.
- Kraus, B. 2005. *Der Einfluss von Johanniskraut (Hypericum perforatum L.) – Extrakt auf immunologische Prozesse in Mikroglia-Zellkulturen* [Disertation]. Munchen: Technischen Universität München.
- Krauze-Baranowska M. and Wiwart M. (2002). Antifungal activity of biflavones from *Taxus baccata* and *Ginkgo biloba*. *Zeitschrift für Naturforschung* 58: 65-69.
- Kromhout, D. 2001. Diet and cardiovascular diseases. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 5: 144-149.
- Kuo, Y.-C., C.-M. Sun, W.-J. Tsai, J.-C. Ou, W.-P. Chen and C.-Y. Lin. 1998. Chinese herbs as modulators of human mesangial cell proliferation: Preliminary studies. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 132 (1): 76-85.
- Lale, A., J.M. Herbert, J.M. Augereau, M. Billon, M. Leconte, and J.J. Gleye. 1996. *Journal of Natural Products* 59: 273-276.
- Lee H, and JY. Lin. 1988. Antitumorigenic activity of extracts from anticancer drugs in Chinese medicine. *Mutation Research* 204 (2): 229-234.
- Lee, C.-W., H.-J. Choi, H.-S. Kim, D.H. Kim, I.-S. Chang, H.T. Moon, S.-Y. Lee, W.K. Oh, and E.-R. Woo. 2008. Biflavonoids isolated from *Selaginella tamariscina* regulate the expression of matrix metalloproteinase in human skin fibroblasts. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 16 (2): 732-738.
- Lee, H.S., W.K. Oh, B.Y. Kim, S.C. Ahn, D.O. Kang, D.I. Shin, J. Kim, T.I. Mheen, and J.S. Ahn. 1996. Inhibition of phospholipase C γ 1 activity by amentoflavone isolated from *Selaginella tamariscina*. *Planta Medica* 62 (4): 293-296.
- Lee, I.R., Song, J.Y., Lee, Y.S., 1992. Cytotoxicity of folkloric medicines in murine and human cancer cells. *Korean Journal of Pharmacognosy* 23, 132-136.
- Lee, I.S., A. Nishikawa, F. Furukawa, K. Kasahara, and S.U. Kim. 1999. Effects of *Selaginella tamariscina* on in vitro tumor cell growth, p53 expression, G1 arrest and in vivo gastric cell proliferation. *Cancer Letters* 144 (1): 93-99.
- Lee, I.S., S.H. Park, and I.J. Rhee. 1996. Molecular-based sensitivity of human leukemia cell line U937 to antineoplastic activity in a traditional medicinal plants (*Selaginella tamariscina*). www.papersearch.net/KissShop/search/Sh_se_DetailView.aspx?strAtclKey=181590
- Letan, A. 1966. Relation of structure to antioxidant activity of quercetin and some of its derivatives. *Journal of Food Science* 31: 518-523.
- Leung, H.W.-C., Wu, C.-H., Lin, C.-H. and Lee, H.-Z. 2005. Luteolin induced DNA damage leading to human lung squamous carcinoma CH27 cell apoptosis. *European Journal of Pharmacology* 508: 77-83.
- Levy, S.B., and B. Marshall. 2004. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Natural Medicine* 10: S122-S129.
- Lewis, W.H., and M.P. Elvin-Lewis. 1995. Medicinal plants as sources of new therapeutics. *Annals of Missouri Botanical Garden* 82: 16-24.
- Lim, H., K.H. Son, H.W. Chang, S.S. Kang, and H.P. Kim. 2006. Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 29: 1046-1049.
- Lin, L.-C., Y.C. Kuo, and C.J. Chou. 2000. Cytotoxic biflavonoids from *Selaginella delicatula*. *Journal of Natural Products* 63 (5): 627-630.
- Lin, L.-G, Q.-Q. Zhang, and Y.-Q. Huang. 1991. Pteridophyta. In: Lin, L.-G. (ed.). *Flora Fujianica*. 2nd ed. Fuzhou: Fujian Science and Technology Press.
- Lin, R., A.-L. Skaltsounis, E. Seguin, F. Tiliequin, and M. Koch. 1994. Phenolic Constituents of *Selaginella doederleinii*. *Planta Medica* 60 (2): 168-170.
- Lin, R.C., J. Peyroux, E. Seguin, and M. Koch. 1991. Hypertensive effect of glycosidic derivatives of hordenine isolated from *Selaginella doederleinii* hieron and structural analogues in rats. *Phytotherapy Research* 5 (4): 188-190.
- Lin, Y.M. 2004. Beta-fluoroethyl thiourea compounds and use. *United States Patent 6677350* (January 13, 2004).
- Lin, Y.M., D.E. Zembower, M.T. Flavin, R. Schure, and G.-X. Zhao. 2002. Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents. *United States Patent 6339654 B1* (June 4, 2002)
- Lin, Y.M., H. Anderson, M.T. Flavin, Y.H. Pai, E. Mata-Greenwood, T. Pengsupar,

- J.M. Pezzuto, R.F. Schinazi, S.H. Hughes, and F.C. Chen. 1997. *In vitro* anti-HIV activity of biflavonoids isolated from **Rhus succedanea** and **Garcinia multiflora**. *Journal of Natural Products* 60: 884-888.
- Lin, Y.M., H. Anderson, M.T. Flavin, Y.S.H. Pai. 1997. *In vitro* anti-HIV activity of biflavonoids isolated from **Rhus succedanea** and **Garcinia multiflora**. *Journal of Natural Products* 60: 884-888.
- Lin, Y.-M., M.T. Flavin, R. Schure, D.E. Zembower, and G.-X. Zhao. 1998. Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents. *United States Patent 5773462* (June 30, 1998).
- Lin, Y.M., M.T. Flavin, R. Schure, D.E. Zembower, and G.-X. Zhao. 1999. Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents. *United States Patent 5948918* (September 7, 1999).
- Lin, Y.M., M.T. Flavin, R. Schure, F.C. Chen, R. Sidwell, D.L. Barnard, J.H. Huffman and E.R. Kern. 1999. Antiviral activities of bioflavonoids. *Planta Medica* 65: 120-125.
- Locksley, H.D. 1973. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products)* 30: 207-312.
- Lopez-Saez, J.A., M. Perez-Alonso, A.V. Negueruela. 1994. Biflavonoids of **Selaginella denticulata** in Spain. *Naturforsch.* 49c: 267-270.
- Ma, S.C., P.P. But, V.E. Ooi, Y.H. He, S.H. Lee, S.F. Lee, and R.C. Lin. 2001. Antiviral amentoflavone from **Selaginella sinensis**. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 24 (3): 311-312.
- Macheix, J.J., A.Fleuriet, and J. Billot. 1990. *Fruit Phenolics*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Madhuri, G. and A.R. Reddy. 1999. Plant biotechnology of flavonoids. *Plant Biotechnology* 16 (3): 179-199.
- Malencic, D., O. Gasic, M. Popovic and P. Boza. 2000. Screening for antioxidant properties of **Salvia reflexa** Hornem. *Phytotherapy Research* 14: 546-548.
- Mamedov, N. 2005. Adaptogenic, geriatric, stimulant and antidepressant plants of Russian Far East. *Journal of Cell and Molecular Biology* 4: 71-75.
- Mantani, N., T. Andoh, H. Kawamata, K. Terasawa, and H. Ochiai. 1999. Inhibitory effect of **Ephedrae herba**, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells. *Antivirus Research* 44: 193-200.
- Martens, S. and A. Mithofer. 2005. Flavones and flavone synthases. *Phytochemistry* 66: 2399-2407.
- Mathai, K.P., B. Kanakalakshmi, and S. Sethna. 1967. *Journal of Indian Chemical Society* 44: 148-152.
- Mathew, P.J., D. Mathew, C.M. Unnithan, and P. Pushpangadan. 1999. Ethnomedical information of some Pteridophytes of Kerala sector of Western Ghats. In: Sasikumar, B., B. Krishnamurti, J. Rema, P.N. Ravindren and K.V. Peter. *Biodiversity Conservation and Utilization of Spices, Medicinal and Aromatic Plants*. Calicut: Indian Institute of Spices Research.
- Mau, J.L., H.C. Lin, and S.F. Song. 2002. Antioxidant properties of several specialty mushrooms. *Food Research International* 35: 519-526.
- Maxwell, S.R., and G.Y. Lip. 1997. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* 44: 307-317.
- Mayr, G.W., S. Windhorst, and K. Hillemeier. 2005. Antiproliferative plant and synthetic polyphenolics are specific inhibitors of vertebrate inositol-1,4,5-trisphosphate 3-kinases and inositol polyphosphate multikinase. *Journal of Biological Chemistry* 280 (14): 13229-13240.
- Miao, N., H. Tao, C. Tong, H. Xuan, and G. Zhang. 1996. The **Selaginella tamariscina** (Beauv.) Spring complex in the treatment of experimental diabetes and its effect on blood rheology. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 21 (8): 493-495.
- Middleton E J and C. Kandaswami. 1993. The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer. In: Harborne, J.B. (ed.). *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*. London: Chapman and Hall.
- Middleton, E. and C. Kandaswami. 1992. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochemistry and Pharmacology* 43: 1167-1179.
- Middleton, E., C. Kandaswami, and T.C. Theoharides. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 52: 673-751.
- Miki, K., T. Nagai, T. Nakamura, M. Tuji, K. Koyama, K. Kinoshita, K. Furuhashi, H. Yamada, and K. Takahashi. 2008. Synthesis and evaluation of influenza virus sialidase inhibitory activity of hinokiflavone-sialic acid conjugates. *Heterocycles* 75 (4): (article in press, published online 11th January 2008).
- Moerman, D.E. 1996. An analysis of the food plants and drug plants of native North America. *Journal of Ethnopharmacology* 52: 1-22.
- Moltke, L.L. von, J.L. Weemhoff, E. Bedir, I.A. Khan, J.S. Harmatz, P. Goldman, and D.J. Greenblatt. 2004. Inhibition of human cytochromes P450 by components of **Ginkgo biloba**. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56: 1039-1044.
- Mora A., M. Paya, J.L. Rios, dan M.J. Alcaraz. 1990. *Biochemistry and Pharmacology* 40: 793-797.
- Mueller, J., T. Boller, and A. Wiemken. 1995. Trehalose and trehalase in plants: recent developments. *Plant Science* 112, 1-9.
- Muller, D., and J.P. Fleury. 1991. A new strategy for the synthesis of biflavonoids via arylboronic acids. *Tetrahedron Letters* 32: 2229-2232.
- Murti, V.V.S., P.V. Raman, and T.R. Seshadri. 1967. *Tetrahedron* 23: 397-404.
- Myara, I., I. Pico, B. Védie, and N. Moatti. 1993. A method to screen for the antioxidant effect of compounds on low-density lipoprotein (LDL): illustration with flavonoids. *Journal of Pharmacology and Toxicology Methods* 30 (2): 69-73.
- Na, M., K.A. Kim, H. Oh, B.Y. Kim, W.K. Oh, and J.S. Ahn. 2007. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of amentoflavone and its cellular effect on tyrosine phosphorylation of insulin receptors. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30 (2): 379-381.
- Nahrstedt, A. and V. Butterweck 1997. Biologically active and other chemical constituents of the herb of **Hypericum perforatum** L. *Pharmacopsychiatry* 30: 129-134.
- Nakatani, N. 1990. Recent advances in the study on natural antioxidants. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi* 37: 569-576.
- Nakazawa, K. 1962. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 10: 1032-1038.
- Nakazawa, K. 1968. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 16: 2503-2511.
- Nakazawa, K., and M. Ito. 1963. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 11: 283-288.
- Nasution, R.E. 1993. *Prosiding Seminar dan Lokakarya Nasional Etnobotani II. Yogyakarta 24-25 Jan. 1995. Buku 1 : Tumbuhan Obat*. Jakarta: Puslitbang Biologi LIPI, Fakultas Biologi UGM, Ikatan Pustakawan Indonesia dan Ikatan Pustakawan Indonesia (IPI).
- Newman, D.J., G.C. Cragg, and K.M. Snader. 2000. The influence natural products upon drug discovery. *Natural Products Report* 17: 215-234.
- Nishino, C., N. Enoki, S. Tawata, A. Mori, K. Kobayashi, and M. Fukusima. 1987. Antibacterial activity of flavonoids against *Staphylococcus epidermidis*, a skin bacterium. *Agriculture Biology and Chemistry* 51: 139-143.
- Okigawa, M., C.W. Hwa and N. Kawano. 1971. Biflavones in **Selaginella** species. *Phytochemistry* 10 (12): 3286-3287.
- Okuda, T. 1962. Flavonoids. In: Mitsuhashi, H., O. Tanaka, S. Nazoe, and M. Nagai (eds.). *Chemistry of Organic Natural Products*. Tokyo: Nankodo.
- Oliveira, M.C.C. de, M.G. de Carvalho, C.J. da Silva, and A.A. Werle. 2002. New biflavonoid and other constituents from **Luxemburgia nobilis** (EICHL). *Journal of Brazilian Chemical Society* 13 (1): 119-123.
- Otero, R., V. Núñez, J. Barona, R. Fonnegra, S.L. Jiménez, R.G. Osorio, M. Saldarriaga, and A. Díaz. 2000. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part III: neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. *Journal of Ethnopharmacology* 73 (1-2): 233-241.
- Paiva, C.L.A. and A.D. Panek. 1996. Biotechnological applications of the disaccharide trehalose. *Biotechnology Annual Review* 2: 293-314.
- Pan, K.Y., J.L. Lin, and J.S. Chen. 2001. Severe reversible bone marrow suppression induced by **Selaginella doederleinii**. *Journal of Clinical Toxicology* 39 (6): 637-639.
- Pandey, S., A.A. Khan, K. Shankar, and N. Singh. 1993. An experimental study on the anti-stress and anti-oxidant activity of **Selaginella bryopteris**. *J Biol Chem Research* 12: 128-9.
- Pelter, A., R. Warren, B. K. Handa, K. K. Chakal, and W. Rahman. 1971. *Indian Journal of Chemistry* 9: 98-100.
- Perez, S., R.M. Perez, C. Perez, M.A. Zavala, and R. Vargas. 1994. Inhibitory activity of 3-methylenhydroxy-5-methoxy-2,4-dihydroxy tetrahydrofuran isolated from **Selaginella lepidophylla** on smooth muscle of Wistar rat. *Pharmaceutica Acta Helvetica* 69 (3): 149-152.
- Perruchon, S. 2004. *Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Flavonoiden*. [Dissertation]. Darmstadt: Technischen Universität Darmstadt.
- Pokharel, Y.R., J.W. Yang, J.Y. Kim, H.W. Ohb, H.G. Jeong, E.-R. Woo, and K.W. Kang. 2006. Potent inhibition of the inductions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 by taiwaniaflavone. *Nitric Oxide* 15 (3): 217-225.
- Porter, L.J. 1994. Flavans and proanthocyanidins. In: Harborne, J.B. (ed.). *The Flavonoids, Advances in Research Since 1986*. New York: Chapman and Hall.
- Pourcel, L., J.-M. Routaboul, L. Kerhoas, M.Caboche, and L. Lepiniec. 2005. Transparent testa 10 encodes a laccases-like enzyme involved in oxidative polymerization of flavonoids in **Arabidopsis** seed coat. *The Plant Cell* 17: 2966-2980.
- Pryor, W.A. 1973. Free radical reactions and their importance in biochemical systems. *Fed Proceedings* 32: 1862-1869.
- Qosim, M.A., S.K. Roy and M. Ilyas. 1985. Phenolic constituents of Selaginellaceae. *Indian Journal of Chemistry* 24B:
- Rahman, M., M. Riaz and U.R. Desai. 2007. Synthesis of biologically relevant biflavonoids-A review. *Chemistry and Biodiversity* 4: 2495-2527.
- Ramesh, M., Y.N. Rao, A.V. Rao, M.C. Prabhakar, C.S. Rao, N. Muralidhar, and B.M. Reddy. 1998. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of a flavonoid isolated from **Caralluma attenuata**. *Journal of Ethnopharmacology* 62: 63-66.
- Rayne, S. and G. Mazza. 2007. *Biological Activities of Extracts from Sumac (Rhus spp.): A Review*. Summerland BC.: National Bioproducts and Bioprocesses Program, Pacific Agri-Food Research Centre, Agriculture and Agri-Food Canada.
- Robards, K. and M. Antolovich. 1997. Analytical chemistry of fruit bioflavonoids. *Analyst*. 122: 11R-34R.
- Rocha, A.B. da, and R.M. Lopes, G. Schwartzmann. 2001. Natural products in anti cancer therapy. *Curren Opinion of Pharmacology* 1: 364-369.
- Rojas, A., M. Bah, J.I. Rojas, V. Serrano, and S. Pacheco. 1999. Spasmodic activity of some plants used by the Otomi Indians of Quéretaro (México)

- for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytomedicine* 6 (5): 367-371.
- Rose, W.M., M.O. Creighton, D.H.P.J. Stewart, M. Sanwal, and G.R. Trevithick. 1982. In vivo effects of vitamin E on cataractogenesis in diabetic rats. *Canadian Journal of Ophthalmology* 17: 61-66.
- Roser, B. 1991. Trehalose a new approach to premium dry food. *Trends in Food Science and Technology* 7: 166-169
- Ross, J.A. and C.M. Kasum. 2002. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annual Reviews in Nutrition* 22:19-34.
- Rueff, J., A. Lares, J. Gaspar, H. Borba, and A. Rodrigues. 1992. Oxygen species and the genotoxicity of quercetin. *Mutant Research* 265: 75-81.
- Sah, N.K., S.N.P. Singh, S. Sahdev, S. Banerji, V. Jha, Z. Khan, and S.E. Hasnain. 2005. Indian herb 'Sanjeevani' (*Selaginella bryopteris*) can promote growth and protect against heat shock and apoptotic activities of ultra violet and oxidative stress. *Journal of Bioscience* 30 (4): 499-505
- Salti, G.I., S. Grewal, R.R. Mehta, T.K. Das Gupta, A.W. Boddie, and A.I. Constantinou. 2000. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II mediated DNA breakage in colon cancer cells. *European Journal of Cancer* 36: 796-802.
- Sanchez-Moreno, C., J.A. Larrauri, and F. Saura-Calixto. 1999. Free radical scavenging capacity an inhibition of lipid oxidation of wines, grape juices and related polyphenolic constituents. *Food Research International* 32: 407-412.
- Sannomiya, M., C.R.P. Cardoso, M.E. Figueiredo, C.M. Rodrigues, L.C. dos Santos, F.V. dos Santos, J.M. Serpeloni, I.M.S. Colus, W. Vilegas, Eliana and A. Varanda. 2007. Mutagenic evaluation and chemical investigation of *Byrsonima intermedia* A. Juss. leaf extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 112: 319-326.
- Sannomiya, M., P. Montoro, S. Piacente, C. Pizza, A.R.M.S. Brito and W. Vilegas. 2005. Application of liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry to the analysis of polyphenolic compounds from an infusion of *Byrsonima crassa* Niedenzu. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 19: 2244-2250
- Sassen M. and M. Wan. 2006. *Biodiversity and Local Priorities in a Community Near the Ivindo National Park Makokou, Gabon*. Makokou/Passa, Gabon: Project IRET/CENAREST and CIFOR.
- Sato, M., N. Ramarathnam, Y. Suzuki, T. Ohkubo, M. Takeuchi, and H. Ochi. 1996. Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources. *Journal of Agriculture Food Chemistry* 44: 37-41.
- Seigler, D.S. 1998. *Plant Secondary Metabolism*. Dodrecht: Kluwer.
- Sequeira, K.M. 1998. Diversity, systematics, distribution, and taxonomy of epiphytic pteridophytes of Kerala part of Western Ghats, South India. *Indian Fern Journal* 15: 106-130.
- Shimoi, K., S. Masuda, B. Shen, M. Furugori, and N. Kinai. 1996. Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice. *Mutant Research* 350: 153-161.
- Silva, G.L., H. Chai, M.P. Gupta, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, J.M. Pezzuto, C.W. Beecher, and A.D. Kinghorn. 1995. Cytotoxic biflavonoids from *Selaginella willdenowii*. *Phytochemistry* 40 (1): 129-134
- Silva, K.L., da, A.R. dos Santos, P.E. Mattos, R.A. Yunes, F. Delle-Monache, and V. Cechinel-Filho. 2001. Chemical composition and analgesic activity of *Calophyllum brasiliense* leaves. *Therapie* 56: 431-434.
- Simoes, C.M., M. Falkenberg, L. Auler-Mentz, E.P. Schenkel, and M. Amoros. 1999. Antiviral activity of South Brazilian medicinal plant extracts. *Phytomedicine* 6: 205-214.
- Smith, P.M. 1976. *The Chemotaxonomy of Plants*. London: Edward Arnold.
- Son, M.J., T.C. Moon, E.K. Lee, K.H. Son, H.P. Kim, S.S. Kang, J.K. Son, S.H. Lee, and H.W. Chang. 2006. Naturally occurring biflavonoid, ochnaflavone, inhibits cyclooxygenases-2 and 5-lipoxygenase in mouse bone marrow-derived mast cells. *Archives of Pharmacol Research* 29: 282-286.
- Stajner D., N. Milic, N. Mimica-Dukic, B. Lazic and R. Igic. 1998. Antioxidant abilities of cultivated and wild species of garlic. *Phytotherapy Research* 12: 513-514.
- Su, Y., C.M. Sun, H.H. Chuang, and P.T. Chang. 2000. Studies on the cytotoxic mechanisms of ginkgetin in a human ovarian adenocarcinoma cell line. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 362 (1): 82-90
- Sun, C.M., W.J. Syu, Y.T. Huang, C.C. Chen, and J.C. Ou. 1997. Selective cytotoxicity of ginkgetin from *Selaginella moellendorffii*. *Journal of Natural Products* 60 (4): 382-384.
- Sun, D.-M., W.-H. Luo, and Z.-Y. Li. 2006. Determination of amentoflavone in 11 species of *Selaginella* medicinal material by HPLC. *Zhong-Yao-Cai*. 29 (1): 26-28.
- Swamy, R.C., O. Kunert, W. Schuhly, F. Bucar, D. Ferreira, V.S. Rani, B.R. Kumar, and A.V.N.A. Rao. 2006. Structurally unique biflavonoids from *Selaginella chrysochaucos* and *Selaginella bryopteris*. *Chemistry and Biodiversity* 3 (4): 405-414.
- Takemoto, T., S. Ogawa, N. Nishimoto, S. Arihara, and K. Bue. 1967. Insect moulting activity of crude drugs and plants (1). *Yakugaku Zasshi* 87, 1414-1418.
- Thadani, M.B. 2002. Not all herbs are remedies. *Canadian Journal of CME* (February): 67-72.
- Timberlake, C.F. and B.S. Henry. 1986. Plant pigments as natural food colours. *Endeavour* 10: 31-36.
- Tolonen, A. 2003. *Analyses of Secondary Metabolites in Plant and Cell Culture Tissue of Hypericum perforatum L. and Rhodiola rosea L.* [Dissertation]. Oulu: Faculty of Science, University of Oulu,
- Tryon, R.M. and A.F. Tryon. 1982. *Fern and Allied Plants, with Special Reference to Tropical America*. New York: Springer.
- Turkoglu, A., I. Kivrak, N. Mercan, M.E. Duru, K. Gezer, and H. Turkoglu. 2006. Antioxidant and antimicrobial activities of *Morchella conica* Pers. *African Journal of Biotechnology* 5 (11): 1146-1150.
- Uluk, A., M. Sudana, dan E. Wollenberg. 2001. *Ketergantungan Masyarakat Dayak Terhadap Hutan di Sekitar Taman Nasional Kayan Mentarang*. Bogor: Cifor.
- USDA, ARS, NGRP. 2008. *Selaginella doederleinii* Hieron. In: *Germplasm Resources Information Network-(GRIN)* [Online Database]. Beltsville, Maryland: National Germplasm Resources Laboratory. www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?423542 (22 February 2008)
- van Andel, T.R. 2000. *Non-Timber Forest Products of the North-West District of Guyana. Part I & Part II (A field guide)*. Georgetown, Guyana: Tropenbos-Guyana Programme.
- van Dijk, P., J.O. Mascorro-Gallardo, M. de Bus, K. Royackers, G. Iturriaga, and J.M. Thevelein. 2002. Truncation of *Arabidopsis thaliana* and *Selaginella lepidophylla* trehalose-6-phosphate synthase unlocks high catalytic activity and supports high trehalose levels on expression in yeast. *Biochemistry Journal* 366: 63-71
- Verma, A.K., J.A. Johnson, M.N. Gould, and M.A. Tanner. 1988. Inhibition of 7,12 dimethylbenz(a)anthracene and N-nitrosomethylurea induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Research* 48: 5754-5788.
- Wang, P.-S, and X.-Y. Wang. 2001. Pteridophyte. In: Wang, P.-S. (ed.). *Flora of Guizhou*. Guiyang: Guizhou Science and Technology Press.
- Wang, Q., J. Zhu, and Y. Li. 1990. Study on the synthesis of some new biflavonoids. *Chinese Science Bulletin* 35 (9): 744-746.
- Weniger, B., C. Vonthron-Senecheau, M. Kaiser, R. Brun and R. Anton. 2006). Comparative antiplasmodial, leishmanicidal and antitrypanosomal activities of several biflavonoids. *Phytomedicine* 13, 176-180.
- Wiar, C. 2007. Anti-inflammatory plants. In: *Ethnopharmacology of Medicinal Plants Asia and the Pacific*. Berlin: Humana Press
- Wijayakusuma, H.M. 2004. *Mengatasi dan Mencegah Kanker Paru-paru Secara Alami*. http://cybermed.cbn.net.id/
- Winkel-Shirley, B. 2002. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Current Opinion of Plant Biology* 5: 218-223.
- Woo, E.R., J.Y. Lee, I.J. Cho, S.G. Kim, and K.W. Kang. 2005. Amentoflavone inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF- κ B activation in macrophages. *Pharmacological Research* 51 (6): 539-546.
- Woo, E.-R., Y. Pokharel, J.W. Yang, S.Y. Lee, and K.W. Kang. 2006. Inhibition of Nuclear Factor- κ B activation by 2',8"-biapigenin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 29 (5): 976-980.
- Yamada, H., T. Nagai, and K. Takahashi. 2007. Anti-influenza virus compound comprising biflavonoid-sialic acid glycoside. *United States Patent & Trademark Office (USPTO) No. 20070004649* (January 4, 2007).
- Yamaguchi, L.F., D.G. Vassao, M.J. Kato, and P. Mascio. 2005. Biflavonoids from Brazilian pine *Arucaria angustifolia* as potential protective agents against DNA damage and lipoperoxidation. *Phytochemistry*. 66: 2238-2247.
- Yang, J.W., Y.R. Pokharel, M.-R. Kim, E.-R. Woo, H.K. Choi and K.W. Kang. 2006. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by sumaflavone isolated from *Selaginella tamariscina*. *Journal of Ethnopharmacology* 105 (1-2): 107-113.
- Yang, S.F., S.C. Chu, S.J. Liu, Y.C. Chen, Y.Z. Chang, and Y.S. Hsieh. 2007. Antimetastatic activities of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) on lung cancer cells in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology* 110 (3): 483-489
- Yen, K.-Y., L.-L. Yang, T. Okuyama, H. Hikino and T. Takemoto. 1974. Screening of Formosan ferns for phytoecdysones. 1. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 22: 805-808.
- Yin, M.H., D.G. Kang, D.H. Choi, T.O. Kwon, and H.S. Lee. 2005. Screening of vasorelaxant activity of some medicinal plants used in Oriental medicines. *Journal of Ethnopharmacology* 99 (1): 113-117.
- Zembower, D.E., and H. Zhang. 1998. Total synthesis of robustaflavone, a potential anti-hepatitis B agent. *Journal of Organic Chemistry* 63: 9300-9305.
- Zentella, R., J.O. Mascorro-Gallardo, P. Van Dijk, J. Folch-Mallol, B. Bonini, C. van Vaeck, R. Gaxiola, A.A. Covarrubias, J. Nieto-Sotelo, J.M. Thevelein, and G. Iturriaga. 1999. A *Selaginella lepidophylla* trehalose-6-phosphate synthase complements growth and stress-tolerance defects in a yeast tps1 mutant. *Plant Physiology* 119: 1473-1482.
- Zheng, J.-X., T.-C. Zhou, K. Xu, and L.-N. Li. 2006. Effect of *Selaginella* combined with radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 26 (2): 247-248.
- Zheng, X., J. Du, Y. Xu, B. Zhu, and D. Liao. 2007. A new steroid from *Selaginella pulvinata*. *Fitoterapia* 78 (7-8): 598-599.
- Zheng, X., W.-D. Meng, and F.-L. Qing. 2004. Synthesis of gem-difluoromethylenated biflavonoid via the Suzuki coupling reaction. *Tetrahedron Letters* 45: 8083-8085.
- Zheng, X., Y. Bi, W. Feng, S. Shi, J. Wang, and J. Niu. 2004a. Study on the chemical constituents of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring. *Yao Xue Xue Bao*. 39 (4): 266-268.
- Zhou, J.H. 2002. Herbal caffeine replacement composition and food products incorporating same. *United States Patent 6416806* (July 9, 2002).