(گزارش کوتاه)

بررسی فیتوشیمیایی اسانس گیاه *Catha edulis* Forsk. برای نخستین بار در ایران

مرتضی غلامی*[1]، مینا دوراندیشان[2]

[1]استادیار، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران

[2]کارشناس‌ارشد، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۳۰ ؛ تاریخ پذیرش: ۹٤/٤/۲۳

چکیده

گیاه خات با نام علمی *Catha edulis* Forsk. متعلق به تیره شمشاد از مصارف زیادی در کشورهای همسایه، ولی در داخل کشور ناشناخته است. هدف از این تحقیق بررسی و مطالعه شیمیایی اسانس گیاه خات می‌باشد. برگ‌های این گیاه در تابستان ۱۳۹۳ از منطقه شامانیکای آفریقای جنوبی جمع آوری گردید. از دستگاه کلونجر به‌منظور استخراج اسانس و از دستگاه کروماتوگرافی گازی با طیف سنج جرمی (GC-MS) برای شناسایی ترکیبات تشکیل دهنده اسانس استفاده شد از میان ۳۲ ترکیب شناسایی شده در اسانس گیاه که ۸۳/٤ درصد از کل اسانس را تشکیل می‌دادند، به‌ترتیب ترکیبات: ترانس- کاریوفیلن (۳/٤٦ درصد)، منتول (٤/۸۱ درصد)، پالمیتیک آلدئید (۳/٤٤ درصد)، اسید پالمیتیک (۸/۰۱ درصد) و کورن (٤۸/۱۲ درصد) از مهمترین مواد متشکله اسانس گزارش گردید. ترکیب کورن دارای اثرات ضدسرطانی جالبی است که برای اولین بار در این گیاه با این مقدار فراوان مشاهده می‌شود. وجود ترکیبات ضدسرطان در عصاره و اسانس این گیاه نشان می‌دهد که گیاه خات به‌دلیل سنتز ترکیبات ثانویه دارویی مثل کورن می‌تواند به‌عنوان یک منبع دارویی با اثر ضدسرطانی مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: اسانس، خات (*Catha edulis* Forsk.)، کورن

*نویسنده مسئول: mgholami.d@gmail.com

مقدمه

گیاه خات با نام علمی *Catha edulis* Forsk. درختچه ای همیشه سبز متعلق به تیره شمشاد (Celastraceae) است، که عمدتاً در اتیوپی، کنیا، مالاوی، اوگاندا، تانگانیکا، تانزانیا، سومالیا، زامبیا و یمن کشت، اما همچنین به کشورهای دیگر وارد شده استدر بسیاری ازمناطق جهان، مثل چای وسیگاردر جامعه شهرت دارد (Odenwald, 2013; Ageely, H.M. 2009). خات حاوی بیش از ٤٠ ترکیب از جمله آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، فلاونوئیدها، گلیکوزیدها، تانن‌ها، استرول‌ها، اسیدهای آمینه، ویتامین‌ها و مواد معدنی همچون فلوراید، آهن، کلسیم، و منیزیم می‌باشد. خات اگر به مقدار متعادل مورد استفاده قرار گیرد به‌عنوان یک محرک و مسکن عمل می‌کند. این امر مشخص شده است که گیاه خات بطور واضح اثر معتاد کنندگی ندارد، به گونه‌ای که با مانع شدن از مصرف کردن گیاه خات توسط معتادان هیچ گونه ازعلائم مرض و بیماری در آنها ظاهر نمی‌شود. مصرف زیاد همچنین سبب لاغری می‌شود که نتیجه از بین بردن اشتها و سستی است. به‌طورکلی جویدن خات سبب یبوست می‌شود اگر چه تعدادی گزارشات حاکی از کاهش یبوست در اثر مصرف این گیاه است.جویدن زیاد خات منجر به بروز سرطان دهان می‌شود، همین‌طور آمادگی بدن برای پذیرش مواد مخدر صنعتی همچون آمفتامین‌ها افزایش پیدا می‌کند (Odenwald, 2013, Murry *et al.*, 2008; Nencini and Ahmed, 1989).

جویدن برگ‌های تازه و ساقه به‌عنوان یک محرک سمپاتیک عمل می‌کند که تولید عطر قوی و تشنگی شدید را ایجاد می‌کند (Gambaro *et al.,* 2012; Al-heneshi and Skaug, 2005; Toennes *et al.*, 2003). اثرات عمده‌ای از خات بر روی سیستم دستگاه گوارش، سیستم اعصاب، قلبی و عروقی، تنفسی می‌باشد.

اثرات اصلی سمی شامل بی‌خوابی، بی‌اشتهایی، یبوست، ضعف عمومی، تحریک‌پذیری، میگرن و اختلال در قدرت جنسی در مردان می‌باشد (Wabe and Adem Mohammed, 2012). بخش عمده روانگردان گیاه خات، آلکالوئید S-(-)-a-aminopropiophenone است که به‌عنوان کاتینون (cathinone) هم شناخته شده است. علاوه بر این، آلکالوئیدهای با فعالیت کمتر، norpseudoephedrine (cathine) S, S-(+) – و R ،S-(-)–norephedrine را می‌توان در مواد گیاهی یافت. فنیل آلکیل آمین‌ها (phenylalkylamines) و کاتیدولین‌ها (cathedulins)، آلکالوئیدهای مهمی هستند که به لحاظ ساختاری به آمفتامین مرتبط هستند. آمفتامین‌هایی نظیر ترکیبات موجود در گیاه، برای درمان اعتیاد به آمفتامین‌ها بسیار ارزشمند می‌باشند (Odenwald, 2013; Gambaro, 2012).

مسئله خاص و مهم در مورداین گیاه، خطر تجارت غیر قانونی آن به‌عنوان یک منبع طبیعی از ترکیبات مخدر در آینده می‌باشد. بنابراین شناخت و مطالعه ترکیب شیمیایی گیاه، ما را در درک ارزش‌های شیمیایی و مواد تشکیل‌دهنده فعال آن کمک خواهد کرد. بدین‌ترتیب در این تحقیق به مطالعه و بررسی شیمیایی اسانس گیاه خات پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

تهیه نمونه‌ها: برگ‌های تازه گیاه خات در تابستان ۱۳۹۳ از منطقه شامانیکا در آفریقای جنوبی خریداری شد. نمونه‌ها به شکل بسته‌بندی شده در خلا تحویل گرفته شد و پس از آن در هوای آزاد و دور از نور خورشید خشک شد.مقداری از گیاه به‌عنوان نمونه در هر باریم گیاهان دارویی و مواد مخدر موسسه تحقیقات دانشگاه شهید بهشتی تهران سپرده شد. در شکل ۱ زیر تصویر برگ این گیاه مشاهده می‌شود.

روش استخراج اسانس: اسانس گیری ۵۰ گرم از نمونه به روش تقطیر با آب با استفاده از دستگاه کلونجر[1] انجام شد. اسانس‌گیری به‌مدت ۳/۵-۳ ساعت ادامه یافت و مایع روغنی حاصل جمع‌آوری و توسط سولفات سدیم خشک شد.

شناسایی ترکیبات تشکیل دهنده اسانس: پس از آماده سازی اسانس و تزریق آن به دستگاه GC (Shimadzu) شرایط مناسب برای بهترین جداسازی بدست آمد. سپس شناسایی ترکیبات تشکیل دهنده اسانس با استفاده از روش کوپل شده کروماتوگرافی گازی با طیف سنج جرمی (GC-MS) انجام پذیرفت.شناسایی ترکیبات با استفاده از پارامترهای مختلف از قبیل زمان و شاخص بازداری (RI)، مطالعه طیف‌های جرمیو مقایسه این طیف‌ها با ترکیبات استاندارد و اطلاعات موجود در کتابخانه رایانه دستگاه GC-MS (Wiley 7.0) صورت گرفت (Adams, 2001).

مشخصات دستگاهی

دستگاه GC: برای آنالیز GC از گاز کروماتوگراف شرکت شیمادز و مدل 9A، مجهز به ستون از نوع 1- DB و طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میلی‌متر و ضخامت لایه نازک ۰/۲۵ میکرومتر استفاده شد. دمای آون به‌مدت ۵ دقیقه در ٤۰ درجه سانتی‌گراد نگه داشته شد و سپس تا ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ٤ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه افزایش یافت. دمای قسمت تزریق و آشکارساز (FID) ۲٦۰ درجه سانتی‌گراد بود و از گاز حامل هلیم با سرعت ۳۲ سانتی‌متر بر ثانیه استفاده شد.

دستگاه GC/MS: برای آنالیز GC/MS از دستگاه Varian مدل ۳٤۰۰ مجهز به ستون DB-1 به طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میلی‌متر و ضخامت لایه نازک ۰/۲۵ میکرومتر استفاده شد.دمای آون از ٦۰ درجه سانتی‌گراد تا ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ٤ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه افزایش یافت. از گاز حامل هلیوم با سرعت جریان ۱/۱ میلی‌متر بر دقیقه استفاده شد و از انرژی یونیزاسیون ۷۰ الکترون ولت استفاده شد. ترکیبات اسانس از طریق محاسبه شاخص بازداری تحت شرایط برنامه‌ریزی شده دمایی برای نرمال آلکان (C_6-C_{24}) شناسایی شدند.

نتایج

با مطالعه و بررسی دقیق زمان‌های بازداری ترکیبات، شاخص بازداری، طیف‌های جرمی و مقایسه این پارامترها با ترکیبات استاندارد و کتابخانه رایانه دستگاه (Adams, 2001)، ۳۲ ترکیب در اسانس گیاه‌شناسایی شد که ۸۳/٤ درصد از کل اسانس را تشکیل می‌دادند که مهم ترین ترکیبات اسانس شامل کورن،اسید پالمیتیک، منتول، ژرماکری-دی، بی‌سیکلو ژرماکرن و ترانس-کاریوفیلن گزارش گردید.

بحث

برای اینکه گیاه خات اثر محرک ملایمی‌داشته باشد باید برگ‌های جوان آن جویده شود. با جویدن برگ خات، ماده کاتینون به درون بزاق خارج می‌شود و به‌طور مستقیم از طریق مخاط دهان و در معده جذب می‌شود که اثر سرخوشی فوری و به دنبال آن حالت افسردگی ایجاد می‌کند. اگرچه بسیاری از اثرهای محرک آن توسط گیاه خاتی بدست می‌آید که برگ‌های تازه و شاخه‌های نرم دارد اما مصرف پودر مانند و خشک شده آنها نیز در شکل‌های چای، دم کرده و استعمال دخانیات نیز دیده شده استبرگ‌های فراوری شده و ریشه‌های گیاه خات برای درمان آنفولانزا، سرفه، سوزاک، تنگی نفس و بعضی مشکلات قفسه سینه بکار برده می‌شود (Odenwald, 2013).

1 - Clevenger

جدول ۱- ترکیبات شیمیایی اسانس گیاه خات

ردیف	نام ترکیبات	درصد	LRI	شاخص بازداری(RI)
۱	benzaldehyde	۰/۱۱	۹۵۲	۹۵۱
۲	linalool	۰/۱۸	۱۰۹۵	۱۰۹۳
۳	nonanal	۰/۲٦	۱۱۰۰	۱۱۰٤
٤	p-menthone	۰/۹۱	۱۱٤۷	۱۱٤٦
٥	iso-menthone	۱/۷۷	۱۱٥۸	۱۱٥۸
٦	menthol	٤/۸۱	۱۱٦۷	۱۱٦۹
۷	α-terpineol	۰/۳٤	۱۱۸۹	۱۱۹۰
۸	n-decanal	۰/۱۷	۱۲۰۱	۱۲۰۲
۹	pulegone	۰/۳٤	۱۲۳۳	۱۲۳۰
۱۰	e-2-decenal	۰/۲٦	۱۲٦۰	۱۲٦۱
۱۱	menthyl acetate	۰/۷	۱۲۹٤	۱۲۹٦
۱۲	geranyl acetate	۰/۳۹	۱۳۷۹	۱۳۸۰
۱۳	β-burbunene	۰/۷٤	۱۳٤۸	۱۳۸۳
۱٤	tetradecane	۰/۰۸	۱٤۰۰	۱۳۹۷
۱٥	e-caryophyllene	۳/٤٦	۱٤۱۷	۱٤۱٥
۱٦	α-humulene	۰/۱٥	۱٤٥۲	۱٤٥۰
۱۷	e-β-farnesene	۰/٤٦	۱٤٥٤	۱٤٥۳
۱۸	germacrened	۲/۳٤	۱٤۸٤	۱٤۸٤
۱۹	β-lonone	۰/۳۷	۱٤۸٦	۱٤۸۷
۲۰	γ-amorphene	۰/۱۲	۱٤۹٥	۱٤۹٥
۲۱	tridecanal	۰/۱٤	۱٥۰۹	۱٥۰۹
۲۲	bicyclogermacrene	۰/۳٦	۱٥۰۰	۱٥۰۱
۲۳	β-bazzanene	۰/٤٦	۱٥۱۹	۱٥۲۱
۲٤	lauric acid	۰/۳۲	۱٥٦۸	۱٥٦۸
۲٥	caryophyllene oxide	۰/۲	۱٥۸۲	۱٥۸۰
۲٦	viridiflorol	۰/٥۸	۱٥۹۰	۱٥۹۰
۲۷	widdrol	۲/۰۷	۱٥۹۹	۱٦۰۰
۲۸	tetradecanal	۰/٤۹	۱٦۱۱	۱٦۰۸
۲۹	palmitic aldehyde	۳/٤٤	۱۸۱۹	۱۸۱٥
۳۰	palmitic acid	۸/۰۱	۱۹۷۲	۱۹۷۰
۳۱	kaurene	٤۸/۱۲	۲۰٤۲	۲۰٤۳
۳۲	e-phytol acetate	۱/۲۸	۲۲۱۸	۲۲۱۹
۳۳	oxygenated monoterpenes	۹/۸۷		
	sesquiterpenehydrocarbones	۸/۰۸		
	oxygenate sesquiterpenes	۲/۸٥		
	diterpenehydrocarbones	٥۱/۰۰		
	fatty acids	۸/۳۳		
	سایر	۳/۳۰		
	کل	۸۳/٤۳		

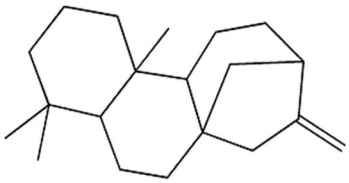
ترکیبات تشکیل‌دهنده اسانس به‌ترتیب خروج از ستون DB-1 لیست شده‌اند.

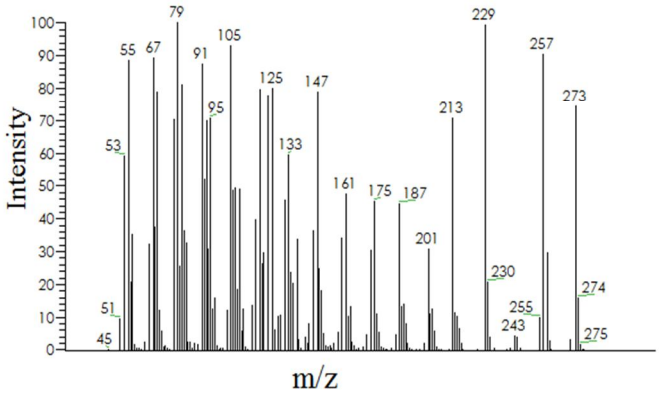
روش شناسایی: (MS, RI)

نتایج نشان داد که بخش عمده‌ای از ترکیبات همچون پالمتیک اسید (۸ درصد)، منتول (٤/۸ درصد)، پالمتیک آلدئید (۳/٤ درصد)، دی ژرماکرین (۲/۳ درصد)، ایزومنتون (۱/۸ درصد)، بی سیکلو ژرماکرین (۰/۳٦ درصد) و کورن با ٤۸/۱۲ درصد از مهمترین ترکیب‌های متشکله اسانس بودند. از جمله نتایج جالب در اسانس خات، این است که ترکیبات با وزن مولکولی بالاتر مانندمشتقات پالمتیک اسید ولینولئیک اسید، استات فیتول، سزکوئی ترپن‌ها (کاریوفیلن، ویدرول، ژرماکرین) ودی ترپن‌ها (مانند کورن) بخش‌های عمده اسانس را تشکیل می‌دهند (جدول ۱).

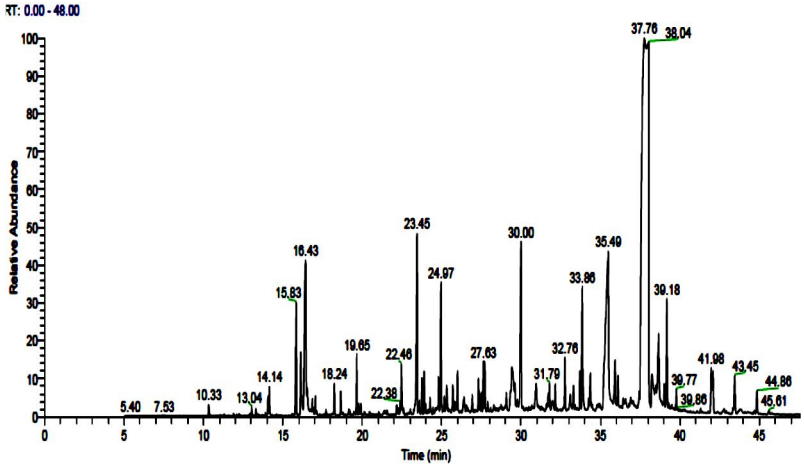
ژرماکرن یک گروه از هیدروکربن‌های آلی فرار، به‌طور خاص، ترپن‌ها هستند ژرماکرن معمولی در تعدادی از گونه‌های گیاهی با خواص ضدمیکروبی و حشره کشی را ایفا می‌کنند. دو مولکول برجسته شامل ژرماکرن دی و ژرماکرن هستند. همچنین ژرماکرندی، نقش یک پیش ماده را در سزکوئی ترپن‌های مختلفی بازی می‌کند. نوآرایی حرارتی، نوری و همچنین کاتالیز اسیدی این ترکیب باعث تشکیل کادینان‌ها، بوربونان‌ها و اودسمان‌ها شده است(Bülow and König, 2000; Telascrea *et al.*, 2007). بی‌سیکلوژرماکرین با فرمول $C_{15}H_{24}$ اسی آنزیمی با نام سیستمی (2E, 6E) - farnesyl-diphosphate diphosphate lyase bicyclogermacrene- forming است (Crocoll *et al.*, 2010). اولین بار از اسانس گیاه به نام *Citrans junos* استخراج و از آن موقع به بعد به‌عنوان یک ترکیب در سایر گیاهان شناسایی شد. این ماده همچنین در ساخت سایر سزکوئی ترپنهاکه شامل دی متیل سیکلو ترپناست به کار می‌رود (John and Gregory, 1987).

بیشترین درصد ترکیب اسانس متعلق به یک دی ترپن به نام کورن می‌باشد (شکل ۱) که دارای اثرات ضد سرطان جالبی می‌باشد و این برای اولین بار است که این ترکیب در این گیاه خات مشاهده می‌شود. کورن محصول حلقه‌ای شدن و فسفر زدای با زژرانیل ژرانیل دی فسفات (GGPP) است. وژیبرلین‌ها را در سلول‌های گیاهی، به‌عنوان یک محصول اصلی تولید می‌کنند بنابراین نقش مهمی در متابولیسم گیاهان و سیگنالینگ ایفا می‌کند (Sharma, 2009). در سال ۲۰۱٤ آقای Mdoe و همکاران فراوان ترین ترکیب موجود در اسانس برگ گیاه *Cryptomeria japonica* را کورن با ۲۳/۲۹ درصد از کل اسانس (۹۸/۰۹ درصد) گزارش کرده‌اند (Mdoe *et al.*, 2014).





شکل ۱- ساختار مولکولی و طیف MS ترکیب کورن



شکل ۲- کروماتوگرام حاصل از آنالیز مواد موثره اسانس گیاه خات.

بر اساس نوع خات مصرف شده و زمانی که تر و تازه هستند مزه آن‌ها شیرین و تلخ است. در کار تحقیقی Sharma و همکاران، کورن‌های (انانتیومر) موجود در گیاهان جنس *Stevia* ۲۰۰ برابر شیرین تر از ساکارز گزارش کرده اند بنابراین این ترکیب در متابولیسم کربوهیدرات‌ها موثر گزارش شده است همچنین کورن سبب کاهش سرعت قلب یا به تعبیری دیگر سبب کاهش فشار خون سرخرگی می‌شود و سبب مسدود شدن ایندومتاسین (ترکیبی با ویژگی ضددرد، ضدتب) می‌شود بنابراین خات اگر به مقدار متعادل مورد استفاده قرار گیرد به‌عنوان یک محرک یا اثر مسکن عمل می‌کند. این امر مشخص شده است که گیاه خات به‌طور واضح اثر معتاد کنندگی ندارد، به گونه‌ای که با مانع شدن از مصرف کردن گیاه خات توسط معتادان هیچ گونه ازعلائم مرض و بیماری در آنها ظاهر نمی‌شود. گیاه خات بدن انسان را به علت محتوای آلکالوئیدی آن تحریک می‌کند. مصرف زیاد گیاه خات سبب ایجاد توهم و خیال، مستی و افزایش انرژی می‌شود (Wabe, 2011; Sharma, 2009). کورن به‌عنوان یک دافع و حشره کش در برابر ماهیان نقره فام استفاده می‌شده است. این ترکیب همچنین دارای کاربردهای بیولوژیکی و ضد سرطانی قوی می‌باشد. با توجه به اینکه این گیاه قبلا به‌عنوان منبع غنی از آمفتامین مانند آلکالوئید شناخته شده است (Wang et al., 2006). همچنین خات غنی از اسید اسکوربیک می‌باشد که پادزهر بسیار عالی برای ترکیباتی از نوع آمفتامین است ترکیبات آمفتامینی این گیاه خاصیت ضدسرطانی فوق‌العاده‌ای نشان داده‌اند (Al-heneshi and Skaug, 2005).

نقص در مسیر سیگنالینگ آپوپتوز به تومور و مقاومت دارویی کمک، و این نقص اغلب علت شکست شیمی درمانی است. بنابراین، هدف اصلی در شیمی‌درمانی پیدا کردن عوامل سایتوتوکسیک که توانایی سلول‌های تومور تحت آپوپتوز بازگرداند، است. نتایج تحقیق نشان داد که دی ترپن کورن، سبب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان خون انسان HL60 تا حدی از طریق یک مسیر وابسته به کاسپاز ۸ در لوسمی پرومیلوسیتیک می‌شود (Kondoh *et al.*, 2004).

نتیجه‌گیری نهایی

نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که کورن، به‌عنوان یک جزء اصلی اسانس گیاه خات، می‌تواند به خوبی برای تحقیقات بیشتر استفاده شود. وجود ترکیبات ضد سرطان در عصاره و اسانس این گیاه (مانند ترکیب

کورن) نشان می‌دهد که این گیاه در صورت مصرف درست، همچون بسیاری دیگر از گیاهان مخدر دارای قابلیت استفاده به‌عنوان یک منبع تهیه داروهای مهم می‌باشد که با توجه به نتایج به‌دست آمده از تحقیق حاضر و کمبود اطلاعات علمی این گیاه در منابع علمی بین‌المللی، فرصت مناسبی را برای صنایع دارویی داخل کشور جهت سرمایه گذاری در این زمینه فراهم می‌کند. استفاده از این گیاه به‌عنوان شربت ترک اعتیاد به مواد آمفتامینی از جمله پتانسیل‌های قابل توجه در این زمینه است که می‌تواند مورد توجه نهادهای درگیر در امر پیشگیری و درمان اعتیاد قرار گیرد.

منابع

1. Adams, R.P. 2001. Identification of essential oil components by gas chromatography/ quadrupole mass spectroscopy, USA: Allured Publishing Co. Carol Stream.
2. Ageely, H.M. 2009. Prevalence of khat chewing in college and secondary (high) school students of Jazan region Saudi Arabia. Harm Reduction Journal, 6:11.
3. Al-heneshi, N.N. and Skaug, N. 2005. Khat (*Catha edulis*)-an updated review. Addiction Biology, 10(4): 299-307.
4. Bülow, N., and König, W.A. 2000. The role of germacrene- D as a precursor in sesquiterpene biosynthesis: Investigation of acid catalyzed, photochemically and thermally induced rearrangements. Phytochemistry, 55:141–168.
5. Gambaro, V., Arnoldi, S., Colombo, M.L., Dell'Acqua, L., Guerrini, K., and Roda, G. 2012. Determination of the active principles of *Catha edulis*: quali-quantitative analysis of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine. Forensic. Science International, 10(217): 87-92.
6. John E.M., and Gregory K.B., 1987. Synthesis of macrocyclic terpenoid hydrocarbons by intramolecular carbonyl coupling: bicyclogermacrene, lepidozene, and casbene.Journal Organic. Chemistry, 52(22):4885–4893.
7. Kondoh, M., Suzuki, I., Sato, M., Nagashima, F., Simizu, S., and Harada, M. et al. 2004. Kaurene diterpene induces apoptosis in human leukemia cells partly through a caspase-8-dependent pathway. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 311(1): 115–122.
8. Mdoe, F.P., Cheng, S.S., Lyaruu, L., Nkwengulila, G., Chang, S.T., and Kweka, E.J. 2014. Larvicidal efficacy of *Cryptomeria japonica* leaf essential oils against Anopheles gambiae. Parasites Vectors. 7: 426.
9. Murray, C.D., Le Roux, C.W., Emmanuel, A.V., Halket, J.M., Przyborowska, A.M., Kamm, M.A. and Murray-Lyon I.M. 2008. The effect of Khat (*Catha edulis*) as anappetite suppressant is independent of ghrelin and PYY secretion. Appetite 51: 747–750.
10. Nencini, P. and Ahmed, A.M. 1989. Khat consumption: a pharmacological review. Drug Alcohol Depend, 23(1): 19-29.
11. Odenwald, M., Klein, A., and Warfa N. 2013. Khat Addiction. Principles of Addiction. 1: 873-880.
12. Sharma, M., Thakral, N.K., and Thakral, S. 2009. Chemistry and in vivo profile of ent-kaurene glycosides *Stevia rebaudiana* Bertoni- An overview. Natural Product Radiance. 8(2):181-189.
13. Telascrea, M., de Araújo, C.C., Marques, M.O.M., Facanali, R. and de Moraes, P.L.R. 2007. Cavalheiro, A.J. Essential oil leaves of *Cryptocarya mandioccana* Meisner (Lauraceae): Composition and intraspecific chemical variability. Biochemistry Systematic and Ecology, 35:22-232.
14. Toennes, S.W., Harder, S., Schramm, M., Niess, C., and Kauert, G.F. 2003. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. British Journal of Clinical Pharmacology, 56(1): 125–130.
15. Wabe, N.T. 2011. Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Khat (*Catha edulis* Forsk): A Review. Addiction Health, 3(3-4): 137-149.
16. Wabe, N.T., and Adem Mohammed, M. 2012. What science says about khat (*Catha edulis* Forsk) Overview of chemistry, toxicology and pharmacology. Journal of Experimental and Integrative Medicine, 2(1): 29-37.
17. Wang, S.Y., Lai, W.C., Chu, F.H., Lin, C.T., Shen, S.Y., and Chang, S.T. 2006. Essential oil from the leaves of *Cryptomeria japonica* acts as a silverfish (*Lepisma saccharina*) repellent and insecticide. Journal of Wood Science, 52: 522–526.