بررسی ترکیبات شیمیایی اسانس گونه عطر پاییزی *Ditrichia graveolens* (L.) Greuter (Asteraceae) در استان خوزستان (ملاثانی)

شماره صفحات
۴۸-۳۹

نسرین فراست*[۱]، آزاده عیدی زاده [۲]، مژگان زنگنه [۳]، عادل پشت‌دار[۴]

۱) دکتری زیست‌شناسی- سیستماتیک گیاهی، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی خوزستان، ملاثانی، ایران.
۲) کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی– تکوین گیاهی، پژوهش‌سرای دانش‌آموزی غدیر، ناحیه ۲ اهواز، ایران.
۳) دکتری علوم باغبانی – گیاهان زینتی، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی خوزستان، ملاثانی، ایران.
۴) دکتری زراعت، گروه مهندسی تولید و ژنتیک گیاهی، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی خوزستان، ملاثانی، ایران.

*نویسنده مسئول: **nas.farasat9@gmail.com**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۰۹

چکیده

یکی از گروه‌های مواد مؤثره گیاهان، اسانس‌ها هستند که به دلیل معطر بودن و داشتن طعم‌های خاص، در صنایع غذایی، عطرسازی، لوازم آرایشی و داروسازی کاربرد دارند. اسانس‌ها و ترکیبات آن‌ها دارای عملکردهای چندگانه‌ای هستند و فعالیت‌های مختلفی از جمله فعالیت‌های ضدمیکروبی، ضدقارچی و آنتی اکسیدانی از اسانس‌های گیاهان مختلف از سراسر جهان گزارش شده است. به منظور بررسی و شناسایی ترکیبات شیمیایی محتوای اسانس گیاه عطر پاییزی *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter، در استان خوزستان، اسانس این گیاه توسط دستگاه کلونجر استخراج شد و به کمک سیستم کروماتوگرافی گازی متصل به طیف سنج جرمی GC/MS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. درصد اسانس برگ‌ها به مقدار ۳٪/. بدست آمد. در مجموع، ۲۵ ترکیب از اسانس عطر پاییزی شناسایی شد. نتایج نشان داد که *D. graveolens* به طور عمده حاوی حدود ۳۹٪ trans-Caryophyllene به عنوان ترکیب اصلی و ۹/۲۲٪ Sabinene می‌باشد و سایر ترکیبات، محدوده‌ای از ۰/۵۲ تا ۴/۸۶ درصد را نشان دادند. trans-Caryophyllene و Sabinene از گروه ترپن‌ها هستند که دارای فعالیت‌های ضدمیکروبی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: *Ditrichia graveolens*، ترپن، GC/MS، trans-Caryophyllene، Sabinene.

مقدمه

ایران به دلیل داشتن شرایط اقلیمی و جغرافیایی خاص، رویشگاه گستره وسیعی از گیاهان دارویی است و در گذشته نیز منبع تولید و مصرف این نوع گیاهان بوده است. علاوه بر اهمیت روز افزون گیاهان دارویی، به دلیل اثر بخشی بیشتر و عوارض جانبی کمتر، که به سرعت جانشین برخی داروهای شیمیایی می‌شوند، اهمیت اقتصادی این گیاهان نیز از ارزش بالایی برخوردار است. یکی از گروه‌های مواد مؤثره گیاهان، اسانس‌ها هستند. اسانس‌ها و ترکیبات آن‌ها به دلیل عملکردهای چندگانه‌ای که دارند بسیار مورد توجه هستند. فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد قارچی و آنتی اکسیدانی از اسانس‌های گیاهان مختلف جهان به‌طور گسترده‌ای گزارش شده است (Mahboubi, 2011; Ponticelli *et al*., 2022). اسانس‌ها به دلیل معطر بودن و داشتن طعم‌های خاص، در صنایع غذایی، عطرسازی و لوازم آرایشی، داروسازی و سایر صنایعی که با محصولات معطر مرتبط هستند، مورد مصرف دارند. یکی از گیاهان معطر و دارای اسانس، سرده عطر پاییزی *Ditrichia* (Asteraceae) می‌باشد که دارای ۵ گونه بوده و بومی منطقه مدیترانه است (Brullo & Marco, 2000).

عطر پاییزی (*Dittrichia graveolens* (L.) Greuter) گیاهی است دیر گل، علفی، یک ساله، با بویی کافور مانند، به ارتفاع تا (۱۰-) ۸۰-۳۰ سانتی‌متر، در بخش فوقانی با شاخه‌های فراوان، کاملاً پوشیده از کرک‌های غده‌ای پرزدار چسبناک و معطر مخلوط با کرک‌های بلند، فاقد غده. برگ‌ها خطی – سر نیزه‌ای باریک، انتهایی نوک دار یا نوک تیز. کپه‌ها متعدد. گل‌های کناری ۷-۶ میلی متر، ۸ - ۶ عدد، با زبانه‌ای کوتاه، گل‌های مرکزی به طول ۴ - ۳/۵ میلی متر، زرد رنگ، گاهی ارغوانی شونده. میوه کافشه‌ای، به طول تا ۲ میلی متر. جقه (کاکل) ریز، به طول ۵ - ۴ میلی‌متر، قهوه‌ای شونده، با تعداد تارهای حدود ۳۰ عدد (مظفریان، ۱۳۷۸). این گیاه در کنار جاده‌ها، زمین‌های بایر، خاک‌های مرطوب و تخریب شده و زمین‌های تحت شوری، رشد می‌کند. معمولاً در اواخر بهار یا در تابستان جوانه زده و در پاییز گل می‌دهد (شکل ۱).

شکل ۱: الف) و ب) بخش هوایی گیاه *Ditrichia graveolens*.

این گونه به دلیل وجود متابولیت‌های ثانویه از قبیل ترپن‌ها، مشتقات تیمولی و فنلی، اثرات درمانی به عنوان مسکن، ضدالتهاب و ضدعفونی‌کننده و التیام دهندگی زخم‌ها را نشان داده است (Marongiu *et al*., 2013). گیاه عطر پاییزی در درمان بیماری‌های مزمن تنفسی مانند سرفه، سرماخوردگی، سینوزیت، التهاب حنجره و برونشیت مؤثر بوده و محافظ سیستم لنفاوی و کاهنده عفونت آکنه پوست و کاهنده مخاط می‌باشد. همچنین به دلیل خاصیت ضدقارچی، ضدباکتریایی، ضد التهابی، ضد رماتیسم، ضد تومور، حشره‌کش و آرام بخش در طب سنتی و مدرن از این گیاه استفاده می‌شود (Mitic *et al*., 2005; Harzallah - Skhiri *et al*., 2016). این گیاه برای دام سمی بود و در اثر تماس، در انسان باعث آلرژی پوستی می‌گردد (Pieroni *et al*., 2006; Mazandarani *et al*., 2014 ; Ponticelli *et al*., 2022). گونه دیگری از این سرده با نام علمی *D. viscosa* ، نیز خواص متفاوتی از قبیل خاصیت تب بر، ضددیابت، ضدآماس، ضدویروس و ضدقارچ داشته و از زمان‌های قدیم برای درمان زخم‌ها، جراحات، کبودی‌ها و اختلالات روده‌ای استفاده می‌شده است (Barrero *et al*., 2008; De Laurentis *et al*., 2002). همچنین این گونه در گیاه پالایی و انباشت زیستی نیز کاربرد دارد (Parolin *et al*., 2013).

در مورد ترکیبات شیمیایی اسانس گیاه *D. graveolens* تحقیقات و مطالعات متعددی صورت گرفته است. بنا بر گزارش‌ها، نوع ترکیبات اسانس گیاه عطر پاییزی در مناطق مختلف جهان، متفاوت گزارش شده است و به نظر می‌رسد که نوع و میزان ترکیبات مؤثره این گیاه، تحت تأثیر شرایط اقلیمی قرار دارد. بنابراین نظر به اهمیت و ارزش دارویی و ویژگی‌های ضدمیکروبی این گیاه و نیز رشد و نمو سریع آن، و با توجه به اینکه تا کنون مطالعات اندکی در خصوص کیفیت اسانس این گیاه در مناطق مختلف ایران صورت گرفته است، هدف از این مطالعه بررسی ترکیبات شیمیایی مؤثره این گیاه در منطقه ملاثانی از استان خوزستان می‌باشد. دستاوردهای این پژوهش می‌تواند بستری را جهت استفاده صحیح درمان وتجاری‌سازی مناسب آن فراهم نماید.

مواد و روش‌ها

آماده سازی نمونه

بخش‌های هوایی گیاه *D. graveolens* در اواخر فصل بهار سال ۹۸ از دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی خوزستان، در انتهای دوره رویش گیاه، جمع‌آوری گردید و در دمای ۳۰ درجه سلسیوس در سایه خشک شد و برگ‌های گیاه با دستگاه خردکن برقی به شکل پودر درآمد و سپس برای استخراج اسانس مورد استفاده قرار گرفت. استخراج اسانس توسط دستگاه کلونجر صورت گرفت. برای این منظور ۳۰ گرم از پودر خشک شده گیاه عطر پاییزی و ۱۵۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر به بالن دستگاه اضافه شد و پس از ۵/۵ ساعت تقطیر (Tongnuanchan & Benjakul, 2014)، اسانس استخراج شده به وسیله سولفات سدیم بدون آب، آبگیری گردید. این عمل ۳ بار تکرار شد. جهت تشخیص متابولیت‌های ثانویه، اسانس گیاه به سیستم کروماتوگرافی گازی متصل به طیف سنج جرمی (GC) تزریق گردید.

تجزیه و تحلیل GC/MS

تجزیه و تحلیل اسانس ها در سیستمGC/MS (Agilent Technologies J & W scientific products, Palo Alto, CA, USA)، مجهز به ستون Capillary HP - 5MS (طول ۳۰ متر، قطر ۰/۲۵ میلی متر) انجام شد. از هلیوم به عنوان گاز حامل (۰/۸ میلی لیتر در دقیقه) استفاده شد و به یک آشکارساز انتخابی جرمی (MSD 5975 C، ولتاژ یونیزاسیون ۷۰ ev) متصل گردید. در برنامه‌ریزی دمای حرارتی، دما ابتدا در ۵ دقیقه در دمای ۵۰ درجه سلسیوس تنظیم گردید. با افزایش ۳ درجه سلسیوس، دما به ۲۴۰ درجه سلسیوس رسید و سپس با افزایش ۱۵درجه سلسیوس در دقیقه، به دما به ۳۰۰ درجه سلسیوس افزایش یافت. دمای گاز حامل در ۲۹۰ درجه سلسیوس تنظیم شد. برای شناسایی اجزای ضروری، از طیف جرمی و شاخص ماندگاری بر اساس زمان ماندگاری نسبی هیدروکربن های اشباع و مقایسه آنها با منابع استاندارد استفاده شد (Adams, 2001).

نتایج و بحث

میزان اسانس به مقدار ۳/. درصد وزن گیاه خشک (با ۳ تکرار) بدست آمد و در مجموع ۲۵ ترکیب از اسانس گیاه عطر پاییزی، جداسازی شد. انواع ترکیبات شیمیایی، درصد این ترکیبات و زمان بازداری در جدول ۱ نشان داده شده است. trans-Caryophyllene با مقدار حدود ٪۳۹ و Sabinene با مقدار ٪۹/۲۲ بیشترین ترکیبات اسانس را تشکیل دادند و مقادیر سایر ترکیبات در محدوده‌ای از ۰/۵۲ تا ۴/۸۶ درصد قرار داشت. کروماتوگرام اسانس گیاه عطر پاییزی در شکل ۱ نشان داده شده است. ترکیب کاریوفیلن و مشتقات آن یکی از ترکیبات مهم سرده *Dittrichia* می‌باشد که در برخی از منابع از آن به عنوان یکی از ترکیبات عمده این سرده نام برده شده است که با نتایج این پژوهش مطابقت نشان می‌دهد (Mirza & Ahmadi, 2000).

Caryophyllene یک سزکویی‌ترپن دوحلقه‌ای است که در طب سنتی به عنوان آنتی‌اکسیدان، ضدسرطان و آنتی بیوتیک شناخته شده و در فعالیت‌های بی‌حسی موضعی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Shan *et al*., 2016; Afifi *et al*., 2015). همچنین تأثیر مفید این ترکیب، بر اثربخشی شیمی‌درمانی در آنکولوژی بسیار ارزشمند است (Fidyt *et al*., 2016). علاوه بر این، مشتقات کاریوفیلن در لیست افزودنی‌های غذایی مورد تایید سازمان غذا و داروی ایالات متحده قرار گرفته (FDA, Code of Federal Regulations/n°. 21CFR172.515) و مطالعات در مدل‌های حیوانی، فعالیت‌های دارویی مانند، درمان اعتیاد به الکل (Al Mansouri *et al*., 2014)، ضدهیپرگلیسمی (Basha & Sankaranarayanan, 2016) کاهش‌دهنده چربی خون (Baldissera *et al*., 2016)، پیشگیری از بیماری کبد چرب غیر الکلی (Kamikubo *et al*.,

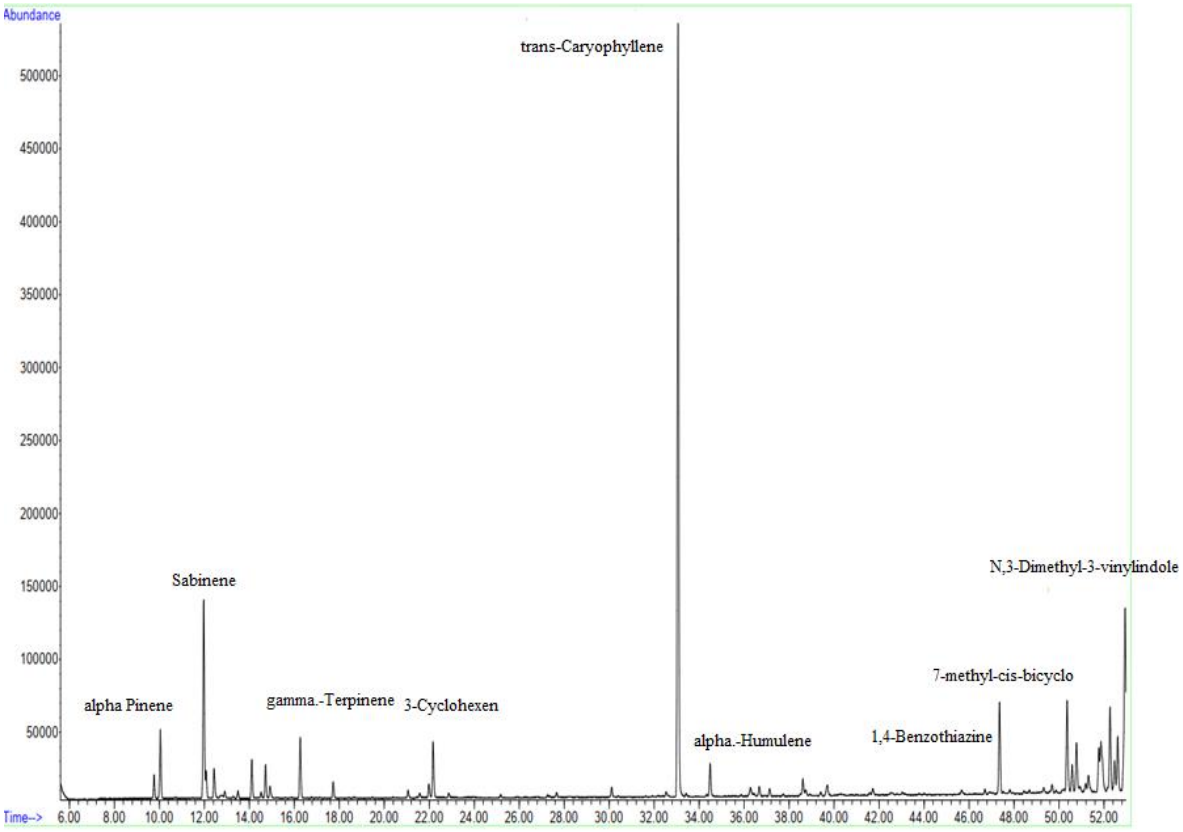
2016)، محافظت‌کننده سیستم عصبی (Santos *et al*., 2017)، ضدافسردگی، ضداضطراب (Bahi *et al*., 2014)، ضد-تشنج (Liu et al., 2015)، ضددرد (Paula-Freire *et al*., 2014). ، ۲۰۱۴) و اثرات ضدالتهابی (Cho *et al*., 2015) را نشان داده است و نیز به دلیل معطر بودن، می‌توان از آن در صنعت آرایشی استفاده نمود (Sköld *et al*., 2006).

جدول ۱: ترکیب شیمیایی اسانس عطر پاییزی به دست آمده از تجزیه و تحلیل GC/MS

ردیف	ترکیب	مقدارترکیب (درصد)	زمان بازداری (RT)
۱	Bicyclo[3.1.0]hex-2-ene, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-	۱/۰۲	۹/۷۷
۲	alpha Pinene	۳/۲۳	۱۰/۰۵
۳	Sabinene	۹/۲۲	۱۱/۹۸
۴	2-beta.-Pinene	۱/۲۰	۱۲/۰۸
۵	1-Octen-3-Ol	۱/۴۸	۱۲/۴۴
۶	alpha. Terpinene	۱/۷۹	۱۴/۱۲
۷	beta.-Phellandrene	۱/۵۷	۱۲/۷۳
۸	1,8-Cineole	۰/۶۴	۱۴/۹۲
۹	gamma.-Terpinene	۲/۸۴	۱۶/۲۸
۱۰	alpha.-Terpinolene	۰/۷۸	۱۷/۷۳
۱۱	L-(-)-Menthol	۰/۶۷	۲۱/۹۹
۱۲	3-Cyclohexen-1-ol, 4-methyl-1-(1-methylethyl)- (CAS)	۲/۸۰	۲۲/۱۷
۱۳	alpha.-Terpinenyl Acetate	۰/۵۲	۳۰/۱۲
۱۴	trans-Caryophyllene	۳۹/۰۳	۳۳/۰۷
۱۵	alpha.-Humulene	۱/۷۴	۳۴/۴۹
۱۶	4-Indancarboxylic acid	۰/۷۰	۳۸/۶۲
۱۷	2H-1,4-Benzothiazine, 3,4-dihydro-	۴/۶۸	۴۷/۳۶
۱۸	4-Amino-2-[4-Amidinoamino-1-(4-Nitrobenzyloxycarbonylamino)Butyl]-6-Dimethylamino-1,3,5-Triazine	۱/۳۱	۵۰/۵۹
۱۹	7-methyl-cis-bicyclo[3.3.0]oct-7-ene-2-one	۲/۳۹	۵۰/۷۸
۲۰	L-Alanine-4-nitroanilide	۱/۱۲	۵۱/۳۱
۲۱	6H-Purin-6-one, 2-amino-1,7-dihydro-	۲/۲۵	۵۱/۷۷
۲۲	Ethyl 2,2,6,6-Tetradeutero-1-Oxaspiro [2.5]Octane-2-Carboxylate	۴/۳۴	۵۱/۸۷
۲۳	N,3-Dimethyl-3-vinylindole-2-one	۴/۵۵	۵۲/۲۸
۲۴	Pyrolo (3,2,1-JK)Carbazole	۱/۶۵	۵۲/۴۸
۲۵	1-(3-methylbutyl)-2,3,5-trimethylbenzene	۲/۸۲	۵۲/۶۱

Sabinene یک مونوترپن دو حلقه‌ای غیراشباع طبیعی است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدمیکروبی و ضدقارچی داشته و به عنوان حشره‌کش و آفت‌کش طبیعی نیز کاربرد دارد. همچنین از این ماده در مدیریت درمان بیماری‌های پوستی و التهابی استفاده می‌شود (Zhou *et al*., 2019; Valente *et al*., 2013). همچنین از این ترپن ارزشمند، به عنوان طعم دهنده، افزودنی عطر، ماده شیمیایی عالی و سوخت زیستی پیشرفته استفاده می‌شود (Cao *et al*., 2018).

در مطالعات انجام شده، ترکیباتی مانند α-Pinene و α –Thujene، α –Terpineol، β-Phellandrene و 1,8-Cineole و غیره نیز جزو ترکیبات شناخته شده گزارش داده شده‌اند که با نتایج این پژوهش تطابق نشان می‌دهد (Ponticelli *et al*., 2022; Harzallah *et al*., 2005, Aghel & Mahmoudabadi, 2011).



شکل ۱: کروماتوگرام GC عطر پاییزی. محور افقی زمان بازداری (دقیقه) و محور عمودی فراوانی را نشان میدهد.

نتیجه‌گیری کلی

براساس نتایج به دست آمده در این مطالعه، برگ‌های این گیاه دارای میزان زیادی سزکویی ترپن trans-Caryophyllene می‌باشند. گزارش شده است که این ترکیب دارای اثرات فارماکولوژیک زیادی است. به عنوان مثال، فعالیت ضدمیکروبی، ضددرد، ضدالتهابی را نشان می‌دهد و بر روی ماهیچه صاف روده موثر است و به عنوان یک عامل ضداسپاسم بالقوه در نظر گرفته می‌شود (Leonhardt *et al*., 2010; Fernandes *et al*., 2007).

گیاه عطر پاییزی دارای ترکیبات دیگری مانند Sabinene، Cineol، 2H-1,4-Benzothiazine, 3,4-dihydro- و غیره است که دارای اثرات درمانی متعددی می‌باشند و به عنوان دارو یا در درمان‌های طب سنتی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. با توجه به اینکه گیاه عطر پاییزی، گیاهی یکساله بوده و در خاک‌های ضعیف یا شور یا در مسیرهای کنار جاده‌ای رشد می‌کند، دستاوردهای این مطالعه می‌تواند بستری جهت کشت گسترده این گیاه فراهم نموده و در جهت استفاده از آن به عنوان داروی

طبیعی و نیز در صنایع آرایشی ، بهداشتی و سایر فعالیت‌های زیستی، گام مؤثری برداشته شود.

منابع

Al Mansouri, S., Ojha, S., Al Maamari, E., Al Ameri, M., Nurulain, S.M., & Bahi, A. (2014). The cannabinoid receptor 2 agonist, β-caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. Pharmacology. *Biochemistry and Behavior*, 124: 260-268. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.06.025

Adams, R.P. (2001). Identification of essential oils by gas chromatography quadrupole mass spectroscopy. Allured Publishing Corporation, Carol Stream, USA.

Afifi, F.U., Abu – Dahab, R., Kasabri, V., & Abaza, I.M. (2015). GC-MS Composition and antiproliferative activity of Inula gaveolens (L.) Desf. Essential oil. *Arabian journal of Medicinal & Aromatic Plant*, 1: 57-66. https://doi.org/10.48347/IMIST.PRSM/ajmap-v1i1.3258

Aghel, N., Zarei Mahmoudabadi, A., & Darvishi, L. (2011). Volatile constituents and antiCandida activity of the aerial parts essential oil of *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter grown in Iran. *African journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6): 772-775.

Bahi, A., Al Mansouri, S., Al Memari, E., Al Ameri, M., Nurulain, S.M., & Ojha, S. (2014). β-Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiology and Behavior*, 135: 119-124. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.06.003

Baldissera, M.D., Souza, C.F., Grando, T.H., Doleski, P.H., Boligon, A.A., Stefani, L.M., & Monteiro, S.G. (2016). Hypolipidemic effect of β-caryophyllene to treat hyperlipidemic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 390: 215-223. https://doi.org/10.1007/s00210-016-1326-3

Barrero, A.F., M.M. Herrador, P. Arteaga & Catalan, J.V. (2008). *Dittrichia viscosa* L. Greuter: Phytochemistry and biological activity. *Natural Product Communications*, 3: 1799-1804.

Basha, R.H., & Sankaranarayanan, C. (2016). β-Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 245: 50-58. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.12.019

Brullo, S., de Marco, G. (2000). Taxonomical revision of the genus *Dittrichia* (Asteraceae). *Portugaliae. Acta Biol*, 19: 341–354.

Cao, Y., Zhang, H,, Liu, H., Liu, W., Zhang, R., Xian, M., & Liu, H. (2018). Biosynthesis and production of sabinene: current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(4):1535-1544. https://doi.org/10.1007/s00253-017-8695-5

Cho, H.I., Hong, J.M., Choi, J.W., Choi, H.S., Hwan Kwak, J., Lee, D.U., Kook Lee, S., & Lee, S.M. (2015). β-Caryophyllene alleviates d-galactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic

injury through suppression of the TLR4 and RAGE signaling pathways. *European Journal of Pharmacology*, 764: 613-624. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.001

De Laurentis, N., V. Losacco, M.A. Milillo & Lai, O. (2002). Chemical investigations of volatile constituents of Inula viscosa (L.) Aiton (Asteraceae) from different areas of Apulia, Southern Italy. *Delpinoa*, 44: 115-119.

Fernandes E.S., Passos G.F., Medeiros R., da Cunha F.M., Ferreira J., Campos M.M., Pianowski L.F., Calixto J.B. (2007). Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-*trans*-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. European Journal of Pharmacology, 569: 228–236. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.059

Fidyt, K., Fiedorowicz, A., Strządała, L., Szumny, A. (2016). β-caryophyllene and β-caryophyllene oxide-natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer Medicine*, 5(10): 3007-3017. https://doi.org/10.1002/cam4.816.

Harzallah – Skhiri, F., Cheraif, H., Ben Jannet, H., & Hammami, M. (2005). Chemical Composition of essential oils from leaves – stems, flowers and roots of *Inula graveolens* from Tunisia. *Pakistan Journal Biological Sciences*, 8(2): 249-254. https://dx.doi.org/10.3923/pjbs.2005.249.254

Kamikubo, R., Kai, K., Tsuji-Naito, K. & Akagawa, M. (2016). β-Caryophyllene attenuates palmitate-induced lipid accumulation through AMPK signaling by activating CB2 receptor in human HepG2 hepatocytes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60: 2228-2242. https://doi.org/10.1002/mnfr.201600197

Leonhardt V., Leal-Cardoso J.H., Lahlou S., Albuquerque A.A., Porto R.S., Celedônio N.R., Oliveira A.C., Pereira R.F., Silva L.P., Garcia-Teófilo T.M.N, Silva, A.P.F.S, Magalhães, P.J.C., Duarte, G.P., & Coelho-de-Souza, A.N. (2010). Antispasmodic effects of essential oil of *Pterodon polygalaeflorus* and its main constituent beta-caryophyllene on rat isolated ileum. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 24:749–758. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00800.x

Liu, H., Song, Z., Liao, D., Zhang, T., Liu, F., Zhuang, K., Luo, K., & Yang, L. (2015). Neuroprotective Effects of Trans-Caryophyllene Against Kainic Acid Induced 455 Seizure Activity and Oxidative Stress in Mice. *Neurochemical Research*, 40: 118-123. https://doi.org/10.1007/s11064-014-1474-0

Mahboubi, M. (2011). Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant activities of *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter. essential oil. *Herba Polonica*, 57 (3): 20-31

Marongiu, B., Piras, A., Pani, F., Porcedda, S., & Ballero, M. (2003). Extraction, separation and isolation of essential oils from natural matrices by supercritical CO2. *Flavour and Fragrance Journal*, 18: 505–509. https://doi.org/10.1002/ffj.1258

Mazandarani, M., Ghafourian, M., & Khormali, A. (2014). Ethnopharmacology, Antibacterial and antioxidant activity of *Dittrichia graveolens* (L.) W. Greuter. which has been used as remedies

antirheumatic, anti-inflammation and antiinfection against Leishmaniasis in the traditional medicine of Gorgan, Iran. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 1(4): 125-129.

Mirza, M., & Ahmadi, L. (2000). Composition of the essential oil of *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter. Journal of Essential Oil Research, 12 (4): 507-508. https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699576

Mitic, V., Jovanovic, V.S., Ilic, M., Jovanovic, O., Djordjevic, A., & Stojanovic, G. (2016). *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter Essential Oil: Chemical Composition, Multivariate Analysis, and Antimicrobial Activity. *Chemistry and Biodiversity*, 13: 85 – 90. https://doi.org/10.1002/cbdv.201500028

Mozaffarian, V. (1999). Flora of Khuzistan, vol,1. Islamic Republic of Iran. Ministry of Jahad – e Sazandegi, Research center of Natural Resource and husbandry of Khuzistan. PP: 94.

Parolin, P., Scotta, M.I., Bresch, C. (2013). Biology of *Dittrichia viscosa*, a Mediterranean ruderal plant: a review. *ϕYTON*, 83: 251-262.

Paula-Freire, L.I.G., Andersen, M.L., Gama, V.S., Molska, G.R., & Carlini, E.L.A. (2014). The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine*, 21: 356-362. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.08.006

Pieroni, A., Giusti, M.E., De Pasquale, C., Lenzarini, C., Censorii, E., Gonzáles-Tejero, M.R., Sánchez-Rojas, C.P., Ramiro-Gutiérrez, J.M., Skoula, M., & Johnson, C. (2006). Circum-Mediterranean cultural heritage and medicinal plant uses in traditional animal healthcare: A field survey in eight selected areas within the RUBIA project. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2: 1–12. https://dx.doi.org/10.1186/1746-4269-2-16

Ponticelli, M., Lela, L., Russo, D., Faraone, I., Sinisgalli, C., Mustapha, M.B., Esposito, G., Jannet, H.B., Costantino, V., & Milella, L. (2022). *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter, a Rapidly Spreading Invasive Plant: Chemistry and Bioactivity. *Molecules*, 27: 895. https://doi.org/10.3390/molecules27030895

Santos, N.A.G., Martins, N.M., Sisti, F.M., Fernandes, L.S., Ferreira, R.S., de Freitas, O., & Santos, A.C. (2017). The cannabinoid beta-caryophyllene (BCP) induces neuritogenesis in PC12 cells by a cannabinoid-receptor-independent mechanism. *Chemico-Biological Interactions*, 261: 86-95. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.11.015

Shan, J., Chen, L., & Lu, K.(2017). Protective effects of trans-caryophyllene on maintaining osteoblast function. IUBMB Life, 69(1): 22-29. https://doi.org/10.1002/iub.1584

Sköld, M., Karlberg, A.-T., Matura, M., & Börje, A. (2006). The fragrance chemical beta-caryophyllene-air oxidation and skin sensitization. *Food and Chemical Toxicology*, 44: 538-545. https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.08.028

Tongnuanchan, P., & Benjakul, S. (2014). Essential Oils: Extraction, Bioactivities, and Their Uses for Food Preservation. *Food Science*, 79: 231-249. https://doi.org/10.1111/1750-3841.12492

Zhou, S., Wei, C., Zhang, C., Han, C., Kuchkarova, N., Shao, H. (2019). Chemical Composition, Phytotoxic, Antimicrobial and Insecticidal Activity of the Essential Oils of *Dracocephalum integrifolium*. Toxins (Basel), 11(10): 1-19. https://doi.org/10.3390/toxins11100598

Valente, J., Zuzarte, M., Gonçalves, M.J., Lopes, M.C., Cavaleiro, C., Salgueiro, L., & Cruz, M.T. (2013). Antifungal, antioxidant and anti-inflammatory activities of Oenanthe crocata L. essential oil. Food and Chemical Toxicology, 62: 349-54. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.083