

Peganum harmala L. Bitkisi ve Biyolojik Aktif Bileşikleri

Şenay Küsmenoğlu*

Peganum harmala L. Bitkisi ve Biyolojik Aktif Bileşikleri

Özet : Bu çalışmada ülkemizde yaygın olarak yetişen *Peganum harmala L.* bitkisinin botanik özellikleri, bileşiminde bulunan alkaloidler, flavonoidler, antrakınonlar, sabit yağ gibi değişik etken maddeleri, biyolojik madde gruplarına ait bileşiklerden bazılarının aktiviteleri ile kullanılışları verilmiştir.

Anahtar kelimeler : *Peganum harmala L.*,
Zygophyllaceae, harmin, harmalin

The plant Peganum harmala L. and its biologically active constituents

Summary: *Peganum harmala L.*, widely growing in our country, contains many active substances such as alkaloids, flavonoids, antraquinons and fatty oil. In this study, botanical properties of this plant, its chemical contents and their biological activities and usages are mentioned

Key Words : *Peganum harmala L.*, *Zygophyllaceae*, harmin, harmalin

Türkiye'de halk arasında "üzerlik" olarak bilinen *P.harmala* (*Zygophyllaceae*), ilk defa Dioscorides tarafından "Moly" olarak isimlendirilmiştir. Bu bitkiye Suriye'liler "Besasa", Kapadokya'lılar "Moly" ismini vermişlerdir¹. *P.harmala*, Mayıs-Temmuz aylarında çiçek açan, yüksekliği 70 cm kadar olan, stepelerde yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Yapraklar alternan dizilişli, kalıcı olmayan stipulalı, şeritsi, lanseolat veya daralan eliptik segmentlidir. Çiçekler tek, sepaller şeritsi ve yeşil renklidir. Bazen sepaller arasında epikaliks bulunur. Petaller; beyaz, eliptik, boyları genellikle sepallerden biraz uzun ve 10-13 mm uzunluktadır. Meyva 8x8 mm ebatta, kısa saplı, geniş obovoid veya globular lokulusit kapsüldür. Tohumlar esmer siyah renkli, 1-2 mm uzunluktadır².

Ülkemizde halk arasında meyvalarından narzarlık, tohumlarından ise nazara karşı tütsü yapılmaktadır. Ayrıca bağırsak parazitlerine karşı bal ile karıştırılarak kullanıldığı hakkında bazı kayıtlar bulunmaktadır³⁻⁷. Tohum ve köklerinden elde edilen boya, kumaş ve yün boyamada kullanılmaktadır^{1,8}.

Bazı ülkelerde *Peganum harmala*'dan halusinojenik

etkiye sahip bir içki hazırlanmaktadır. Bu içki Batı Amazon bölgesinde "Caapi", Kolombiya'da "Yağı", Akvator ve Peru'da "Ayahuasca" ismi ile anılmaktadır⁹.

Kimyasal Yapısı

P.harmala L. bitkisi başta β -karbolin ve kinazolin grubu alkaloidleri olmak üzere antrakınon, flavonoid, sabit yağ gibi çeşitli etken madde gruplarını içermektedir.

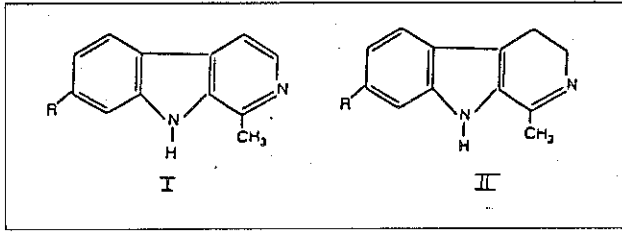
Alkaloidler

Bitkide bulunan alkaloidler ince tabaka kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve yüksek voltajlı iyonforez yöntemleriyle ayrılarak teşhis edilmişlerdir^{5, 10, 11}. Tohumlardaki alkaloid miktarı gravimetrik ve titrimetrik olarak tayin edilmiş ve gravimetrik yöntemle % 6.4, titrimetrik yöntemle % 7.10 olarak bulunmuştur. Daha sonra spektrofotometrik yöntemle yapılan miktar tayininde total alkaloid miktarının % 1.965'inin harmin, % 3.957'sinin tetrahidroharmin olduğu saptanmıştır⁴. Titrimetrik olarak yapılan diğer bir çalışmada ise tohumlarında % 2.99, herbasında

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı, 06330, Hipodrom, Ankara

%1.37 oranında alkaloit olduğu saptanmıştır¹². Polarografik çalışmalarla da herbasında %2 oranında alkaloit tespit edilmiştir^{13, 14}. Bileşiminde bulunan alkaloitler kimyasal yapılarına göre aşağıda gösterildiği şekilde sınıflandırılmıştır (Şekil 1)¹⁵.

a) β -Karbolin türevi alkaloitler : Harman, harmin, harmol, harmalol ve harmalin *P.harmala*'nın başlıca alkaloitleridir. Ayrıca harmalisin, harmalasinin, harmalasinin, harmalanin, norharmin, izoharmin isimli alkaloitler de izole edilmiştir¹⁶⁻²⁰.



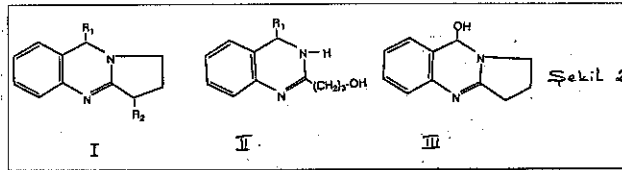
R=H Harman
RH=OCH₃ Harmin
R=OH Harmol
R=OH Harmalol
R=OCH₃ Harmalin
R+OCH₃ Harmalin

Şekil 1. *Peganum harmala*'da bulunan β -karbolin Grubu Alkaloitler

Doku kültürü çalışmaları ile 8-hidroksiglikozilharmin yapısında bir madde elde edilmiş ve "ruin" olarak adlandırılmıştır²¹⁻²².

Doku kültürü ile yapılan iki farklı çalışmada alkaloitlerin biyosentezi incelenmiş ve β -karbolin grubu alkaloitlerin ve diğer indolalkilaminlerin biyosentezinde triptaminin ara madde olduğu saptanmıştır²³⁻²⁴.

b) Kinazolin türevi alkaloitler: Bu yapıdaki alkaloitler (-) vasisin [(-)peganin], (\pm) vasisin [(\pm)peganin, linarin], vasisinon, dezoksivasisinon, peganidin, pegamin ve peganol'dür^{5, 15} (Şekil 2).

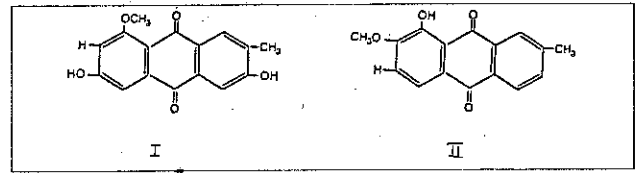


R₁ = H₂ R₂=H H,OH Peganin(=Vasisin) Pegamin Peganol
R₁ = O R₂=H₂ Dezoksivasisinon
R₁ = O R₂=H,OH Vasisinon

Şekil 2. *Peganum harmala*'da Bulunan Kinazolin Grubu Alkaloitler

II. Antrakinonlar

P. harmala tohumlarından iki tane antrakinon izole edilmiştir. Bunlardan biri 3,6-dihidroksi-8-metoksi-2-metil antrakinon (Peganon I), diğeri 8-hidroksi-7-metoksi-2-metil antrakinondur (Peganon II)²⁵ (Şekil 3). Bir başka çalışmada 3,6-dihidroksi-8-metoksi-2-metil antrakinon, 6-O- α -L-ramnopiranozil (1-6) β -D-glukopiranozit ve 1,6-dihidroksi-5-metoksi-2-metil antrakinon-6-O- α -L-arabinopiranozil (1-6) β -D-glukopiranozit'in varlığı saptanmıştır²⁶.



Peganon I

Peganon II

Şekil 3. *Peganum harmala*'dan Bulunan Antrakinonlar

III. Sabit Yağ

Bitkinin tohumlarından petrol eteri ekstraksiyonu ile yaklaşık % 20 sabit yağ elde edilmiştir. Bu yağın yoğunluğu 0.9149, kırılma indisi n=1.470, asit değeri 3, iyot indeksi 118, tiyosiyanojen değeri 79 olarak bulunmuştur. Araştırmalarla sabit yağın bileşiminin pamuk yağına benzediği tespit edilmiş ve tohumun testasında bulunan alkaloitlerin yağın bileşimine geçmediği saptanarak yağın gıda olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür^{5,27} (Tablo 1).

Tablo 1. Tohum Yağında Bulunan Yağ Asitleri⁵

Kaprik asit (C ₁₀ :0)	Stearik asit (C ₁₈ :0)
Laurik asit (C ₁₂ :0)	Palmitoleik asit (C ₁₆ :1)
Miristik asit (C ₁₄ :0)	Oleik asit (C ₁₈ :1)
Palmitik asit (C ₁₆ :0)	Linoleik asit (C ₁₈ :2)

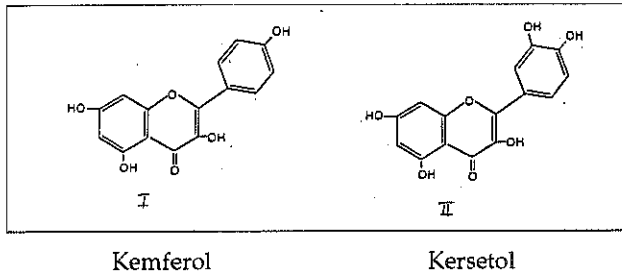
Ülkemizde yetişen *P.harmala* tohumlarından elde edilen sabit yağın (% 20.1) gaz kromatografisi ile yapılan analizinde nonanoik, palmitik, linoleik, oleik, elaidik ve stearik gibi yağ asitlerinin varlığı saptanmıştır²⁸.

I. Ishtiaque ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 9, 14-dihidroksioktadekanoik asit'in varlığı gözlenmiştir²⁹. Tohumların % 95'lik etanolü ekstresinden

silikajel kolon kullanılarak toplanan petrol eterli fraksiyonlardan stigmasterol, β -sitosterol ve lanosterol izole edilmiştir²⁶.

IV - Flavonoitler

Bitkinin topraküstü kısımlarının sulu ekstresinden kemferol ve kersetol isimli flavonoitler izole edilmiş ve yapıları spektral yöntemlerle tayin edilmiştir³⁰. Bu flavonoitler ayrıca doku kültürü yöntemiyle *P.harmala*'nın kallus dokusunun agarlı ortamda üretilip etanolla ekstre edilmesiyle de izole edilmiştir³¹ (Şekil 4).



Şekil 4. *Peganum harmala*'da Bulunan Flavonoitler

Biyolojik Aktiviteleri

Bitkinin eterli, asetonlu ve % 70'lik etanollü ekstraktları hazırlanarak çeşitli mikroorganizmalara karşı etkisi araştırılmış ve antimikrobiyal aktivite en fazla etanollü ekstrede bulunmuştur³². Etanollü ekstrede bulunan kinazolin grubu alkaloidlerin (vasisin, deoksivasinon) mikroorganizmalara karşı etkili olmadıkları görülmüştür. Aynı çalışmada harmalol yüksek aktivite gösterirken, piridin halkasının redüklenmesiyle meydana gelen harmalol'ün de inaktif olduğu saptanmıştır³³. Bir başka çalışmada ise tohumların etanollü ekstresinden alkaloidler izole edilerek antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve harmalin'in aktivitesinin en yüksek, harmalol'un orta derecede aktif olduğu, harmin'in ise etkisiz olduğu saptanmıştır³⁴ (Tablo 2).

Tablo 2. Alkaloidlerin Bazı Bakterilere Karşı Etkisi

Mikroorganizma	Gram	İnhibisyon zonu (mm)		
		Harmalin	Harmalol	Harmin
Bacillus cereus	+	23	21	-
Bacillus anthracis	+	26	-	-
Staphylococcus aureus	+	18	-	-
Proteus vulgaris	-	22	20	-
Klebsiella pneumoniae	-	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa	-	20	-	-

Bir başka çalışmada bitki tohumlarından elde edilen etanollü ekstrenin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella gallinarum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Candida albicans*'a karşı da etkili olduğu saptanmıştır³⁵.

P.harmala flavonoitleri ile ilgili yapılan bir çalışmada eterli ve % 50 lik etanollü ekstraktlarının antimikrobiyal etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Kemferol, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans*'a karşı etkili olduğu halde, kersetol'un sadece *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı etkili olduğu, *C.albicans*'a karşı etkisiz olduğu gözlenmiştir³¹.

P.harmala bitkisinin alkaloidleri üzerinde birçok farmakolojik çalışma yapılmıştır. Harmala alkaloidlerinin antihipertansif ve santral sinir sistemi stimulanı olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir³. Alkaloid ekstresi farelere subkutan olarak verildiğinde 30 dakika içinde titremelere sebep olmaktadır³⁶⁻³⁹. Ayrıca alkaloidlerden harmin ve harmalin halusinasyonu neden olur ve insanlarda halusinojenik doz 4 mg/kg'dir. Yüksek dozda meydana gelen zehirlenmede renkli görme, titreme, salya ifrazatı, mide bulantısı görülmektedir⁶.

Alkaloidlerin ouabainle stimüle edilmiş kobay bağırsağına gevşetici etkileri olduğu gösterilmiştir^{40,41}. Alkaloidlerden harmin sıçanların uterusunda ve karaciğerde mitokondrial monoamin oksidaz inhibisyonuna yol açmaktadır⁴². Ayrıca harmin'in kobay atrial kasının kontraksiyonunu deprese ettiği, harmalinin ise kaslarda sodyum atılımını inhibe ettiği saptanmıştır^{43, 44}. Bitkinin topraküstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstraktlarının beyaz farelerde abortif etki gösterdiği ve bu etkinin vasisinden dolayı olduğu ileri sürülmüştür⁴⁵.

Kansere karşı kullanılan bitkiler arasında bulunan *P.harmala*'nın özellikle deri ve göz tümörlerine karşı etkili olduğu belirtilmektedir^{46, 47}. Tohumlardan izole edilen harmin, vasisinon ve deoksivasisinon'un antitümör etkileri, L 121 ve IL 562 hücrelerinde in vitro olarak gözlenmiştir⁴⁸.

Kullanılışı

P.harmala zehirli bir bitkidir. Bu nedenle yiyecek olarak kullanılmamaktadır. Tunus'da otlak hay-

vanlarında zehirlenmelere neden olduğu gözlenmiştir⁴⁹. Türkiye'de halk arasında *P.harmala* tohumları tütsü halinde baş ağrısına, bal ile karıştırılarak bağırsak parazitlerine karşı kullanılmaktadır^{4, 7}. Suudi Arabistan'da santral sistemi stimulanı, antienflamatuvar, anthelmentik, antiparalitik, antispazmodik, analjezik, narkotik, emetik ve bronkodilatör olarak kullanılmaktadır³. Hindistan'da infüzyon (1:20) ve tentür (1:10) halinde emenagog olarak kullanıldığı Pharmacographia Indica 1972'de kayıtlıdır⁵⁰. Alkaloidlerden harmalin ve harmin HCl parkinson hastalığında 0.03 g günlük dozda, felce karşı kullanılmaktadır⁶. Harmin, harmalol ve etil eterleri vermifüj olarak askaridlere karşı etkilidir⁶.

Mısırlılar tohumlardan elde edilen sabit yağa "Zitel-Harmel" ismini vermişler ve bu yağı afrodisiyak ve büyüye karşı kullanmışlardır¹.

Birçok hastalığa karşı kullanılan *P.harmala* bitkisi ülkemizde yaygın olarak yetişmektedir. Bu bitkiden yararlanmak için üzerinde daha fazla kimyasal ve farmakolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ratsch, C., The Dictionary of Sacred and Magical Plants, ABC-CLIO Press, Oxford, pp. 158, 1992.
2. Coode, M.J.E., *Flora of Turkey and East Aegean Islands*, (ed. Davis, P.H.) Cilt II, University Press, Edinburgh, pp. 494, 1966.
3. Al Yahya, M.A., "Phytochemical Studies of the Plants Used in Traditional Medicine of Saudi Arabia", *Fitoterapia*, 57, 179-82, 1986.
4. Kutlu, H., Amal, H., "Türkiye'de Yetişen *Peganum harmala* L. Üzerinde Kimyasal Araştırmalar", *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, 3, 133-47, 1967.
5. List, P.H., Hörhammer, L., *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Berlin, Springer-Verlag, VIa, pp. 490, 1977.
6. Duke, J.A., *Handbook of Medicinal Herbs*, CRC Press Incl, V, Florida, pp. 352, 1987.
7. Baytop, T., *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi*, İstanbul, İst. Üniv. Yayınları, No: 3255, pp. 452, 1984.
8. Kasumov, M.A., "*Peganum harmala* and Its Use in Dyeing Wool Yarn", *Izv. Akad. Nauk Az SSR ser Biol Nauk*, 5, 19-25, 1983. Ref: CA, 101: 153363z, 1984.
9. Martindale, Extra Pharmacopeia, (ed. Reynolds, J.E.F.) 29. Ed., Pharmaceutical Press, London, 1989.
10. Ayoub, M.T., Rshan, C.T., "Isoharmine, a β -Carboline Alkaloid from *P. harmala* Seeds", *Phytochemistry*, 30, 1046-1047, 1991.
11. Carreras, L., Alonso, M.G., "Separation of Two Major Alkaloids of *P. harmala* by High Voltage Ionophoresis", *J. Chromatog.*, 229, 388-390, 1967.
12. Özkal, N., Atasü, E., Kesikoğlu, C., Dinç, S., Kartal, M., "Pharmacognostic Work On Turkish *P.harmala* L.", Int. Pharm. J. 50th International Congress of FIP, İstanbul, 3-7 Sep., 1990.
13. Dobronrarova, E.K., Telezhenetskaya, M.V., Shakirov, T.T., "A Polarographic Investigation of the Alkaloids of *P.harmala*", *Khim. Prir. Soedin*, 3, 363-365, 1976.
14. Küsmenoğlu, Ş., Türköz, S., Sayın, F., Temizer, A., "Determination of Alkaloids by Differential Pulse Polarography. V. Carboline Alkaloids III. Inter. Sym. on Pharm. Sci., June 15-18, 1993, Ankara.
15. Hegnauer, R., *Chemotaxonomie der Pflanzen*. VI, Birkhauser Verlag, Stuttgart, pp. 711, 1973.
16. Chatterjee A., Ganguly, M., "Alkaloidal Constituents of *P.harmala* and Synthesis of the Minor Alkaloid Deoxyvascinone" *Phytochemistry*, 7, 307-311, 1968.
17. Siddiqui, S., Khan, O.Y., Faizi, S., Siddiqui, B.S., "Studies on the Chemical Constituents of the Seed of *P.harmala* Isolation and Structure of a New β -Carboline Alkaloid", *Heterocycles*, 26, 1563-1567, 1987.
18. Siddiqui, S., Khan, O.Y., Faizi, S., Siddiqui, B.S., "Studies on the Chemical Constituents of the Seeds of *P.harmala*: Isolation and Structure Elucidation of Two β -Carboline Lactams-Harmalanine and Harmalanidine", *Heterocycles*, 27, 1401-1410, 1988.
19. Siddiqui, S., Khan, O.Y., Faizi, S., Siddiqui, B.S., "Studies on the Chemical Constituents of the Seed of *P.harmala*: Isolation and Structure Elucidation of two β -Carbolines-Harmalinine and Norharmine", *Heterocycles*, 29, 521-527, 1989.
20. Ayoub, M.T., Rshan, L.J., Khazraji, A.T., Adaay, M.H., "An Oxamide from *P.harmala* Seeds", *Phytochemistry*, 20, 2000-2001, 1989.
21. Nettleship, L., Slaytor, M., "Ruin : a Glucosidic β -Carboline from *P.harmala*", *Phytochemistry*, 10, 231-234, 1971.
22. Mckezie, E., Nettleship, L., Slaytor, M., "New Natural Products from *P.harmala*" *Phytochemistry*, 14, 273-275, 1975.
23. Berlin, J., Rügenhagen, C., Gredziak, N., Kuzovkina, I.N., Witte, L., Wray, V., "Biosynthesis of Serotonin an β -Carboline Alkaloids in Hairy Root Cultures of *P.harmala*", *Phytochemistry*, 33, 593-597, 1993.

24. Sasse, F., Berlin, J., "Biotransformation of Tryptamin to Serotonin by Cell Suspension Cultures of *P.harmala*", *Planta Med.*, 53, 354-359, 1986.
25. Pitre, S., Srivastava, S.K., "Two New Antraquinones from the Seeds of *P.harmala*", *Planta Med.*, 53, 106-107, 1987.
26. Srivastava, S.K., Jain, R.K., Srivastava, S., Jin, P.K., "Two New Constituents from the Seed of *P.harmala*", *Fitoterapia*, LXV, 517-9, 1994.
27. Siddiqui, S., Nighat, A., "Seeds of *P.harmala* A Possible New Source of Edible Oil", *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 21, 46, 1978.
28. Küsmenoğlu, Ş., Türköz, S., Koca, U., "Constituents of the Seed Oil of *Peganum harmala*" *J. Fac. Pharm Gazi*, 12(2) 141-144, 1995.
29. Ishtiaque, A., Fasih, A., Osman, S.M., "A New Dehydroxy Acid from the Oil of *P.harmala*", *Phytochemistry*, 16, 1761-1763, 1977.
30. Ayoub, M.T., Rashan, L.I., Adaay, M.H., Al-Khazreji, A.L., "Separation of Quercetin and Kempherol from Iraqi *P.harmala*", *Geobios*, 18, 193-195, 1991. Ref: CA. 116 : 252108m, 1992.
31. Hars, M.L., Nag, T.N., "Antimicrobial Principles from In Vitro Tissue Culture of *P.harmala*", *J. Nat. Prod.*, 47, 365-367, 1984.
32. Ross, S.A., Megalla, S.E., Bishay, D.W., Awad, A., "Studies for Determining Antibiotic Substances in Some Egyptian Plants. Part I. Screening for Antimicrobial Activity", *Fitoterapia*, 51, 303-308, 1980.
33. Al-Shamma, A., Drake, S., Flynn, D.L., Mitscher, L.A., Park, Y.H., Rao, G.S.R., Simpson, A., Swayze, J.K., Veysoğlu, T., Wu, S.T.S., "Antimicrobial Agents from Higher Plants, Antimicrobial Agents *P.harmala* Seeds", *J.Nat.Prod.* 44, 745-747, 1981.
34. Al-Shamma, A., Mitscher, L.A., "Comprehensive Survey of Indigenous Iraqi Plants for Potential Economic Value. I. Screening Results of 327 Species for Alkaloids and Antimicrobial Agents", *J.Nat.Prod.* 42, 633-643, 1979.
35. Ross, S.A., Megalla, S.E., Bishay, D.W., Awad, A., "Studies for Determining Antibiotic Substances in Some Egyptian Plants. Part II. Antimicrobial Alkaloids from the Seeds of *P.harmala*", *Fitoterapia*, 51, 309-312, 1980.
36. Robertson, H.A., "Harmaline-Induced Tremor : The Benzodiazepine Receptor as a Site of Action", *Eur. J. Pharmacol.*, 67, 129-132, 1980.
37. Fuentes, J.A., Longo, V.G., "An Investigation on the Central Effect of Harmin, Harmaline and Related β -Carbolines", *Neuropharmacol.*, 10, 15-23, 1971.
38. Batini, C., Buisseret-Delmas, C., Conrath-Verrier, M., "Harmalin-induced Tremor", *Exp. Brain. Res.*, 42, 371-382, 1981.
39. Zetler, G., Singbartl, G., Schlasser, L., "Cerebral Pharmacokinetics of Tremor-Producing Harmala and Ibo-ga Alkaloids", *Pharmacology*, 7, 237-248, 1972.
40. Hider, R.C., Smart, L., Mahomed, S.S., "The Effect of Harmaline and Related β -Carbolines on the Acetylcholine-Stimulated Contractions of Guinea-Pig Ileum", *Eur. J. Pharmacol.*, 70, 429-436, 1981.
41. Aquel, M., Haddi, M., "Direct Relaxant Effect of *Peganum harmala* Seed Extract on Smooth Muscles of Rabbit and Guinea Pig", *Int. J. Pharmacognosy*, 29(3), 176-182, 1991.
42. Grosso, D., Gawienowski, A.M., "Inhibition of Mitochondrial Monoamine Oxidase of the Rat Uterus and Liver by Clorgyline, Pargyline and Harmin", *Biochem. Pharmacol.* 25, 957-961, 1976.
43. Carpentier, R.G., "Effect of Harmin on Transmembrane Potentials of Guinea-Pig Atrial Muscle", *Br. J. Pharmacol.* 69, 561-564, 1980.
44. Lea, T.S., Ashley, C.C., "Harmaline Distribution in Single Muscle Fibres and the Inhibition of Sodium Efflux", *Biochim et Biophys. Acta*, 664, 74-81, 1981.
45. Shapira, Z., Terkel, J., Egozi, Y., Nyska, A., Friedman, J., "Abortifient Potential for Epigeal Parts of *P.harmala*", *J. Ethnopharmacol.*, 27, 319-325, 1989.
46. Hartwell, J.L., "Plants Used Against Cancer", *Lloydia* 34, 386-413, 1971.
47. Muntadi, F.J., Jado, A.I., Saleh, T., Ezmirly, M.M.A., Jawan, H., Jawan, O.A., "The Chemical Investigation of *Peganum harmala* L. Growing in Saudi Arabia, Part I, The Stems", *Bull. Fac. Sci. Riyadh Univ.*, 6, 50-71, 1974.
48. Zhengrony, F., Xinsheng, Y., Lihong, G., Jianfang, W., Jian, W., Anguang, H., Baogeng, Z., Xiaohua, W., Hong, W., "Antitumor Constituents of *P.harmala* L.", *Shenyang Yaooxueyuan, Xwebao*, 10, 136, 1993, Ref: CA 120 : 86203z, 1994.
49. Bahri, L., "*P.harmala* L. : Poisonous Plant of North Africa", *Wet. Hum. Toxicol.*, 33, 276-277, 1991.
50. Dymock, W., *Pharmacographia Indica*, Zain Packaging Industries Ltd. Karachi 1972.

