





***PISTACIA LENTISCUS* L. TÜRÜNÜN BOTANİK, ETNOFARMAKOLOJİK, FİTOKİMYASAL VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

*EVALUATION OF BOTANICAL, ETHNOPHARMACOLOGICAL, PHYTOCHEMICAL AND
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PISTACIA LENTISCUS L. SPECIES*

Sultan PEKACAR¹ , Didem DELİORMAN ORHAN^{1*} 

¹Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Ana Bilim Dalı, 06510, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Pistacia*, içerisinde *P. lentiscus* gibi tıbbi türleri ihtiva eden Anacardiaceae familyasına ait, Akdeniz havzası boyunca yaygın dağılıma sahip bir cinstir. *P. lentiscus*'un çeşitli kısımları geleneksel tıpta pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu derlemede, *P. lentiscus* türünün botanik özellikleri, geleneksel kullanımları, fitokimyasal içeriği ve farmakolojik aktiviteleri ile ilgili kapsamlı bilgiler özetlenmeye çalışılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Literatür taramaları bu türün antioksidan, antimutajenik, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuvar, gastrointestinal hastalıklar, karaciğer ve serum biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri, antiaterosklerotik ve antidiyabetik, antiparaziter, antitümör, antikolinesteraz, nöroprotektif ve yara iyileştirici aktivitelerin de olduğu çok çeşitli farmakolojik aktiviteler bakımından değerlendirildiğini göstermiştir. *P. lentiscus* terpenoitler, fenolik bileşikler, yağ asitleri ve steroller gibi çeşitli fitokimyasal bileşenleri ihtiva etmektedir. Yapılan araştırma sonucunda *P. lentiscus* türünün çeşitli farmasötik şekillerde doğal kaynaklı ilaçların geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi için önemli bir kaynak olduğu, ama risk faktörlerini daha iyi aydınlatmak adına daha fazla prelinik ve klinik çalışmaya gereksinim duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Etnofarmakoloji, farmakolojik aktivite, fitokimya, *Pistacia*, *Pistacia lentiscus*

ABSTRACT

Objective: *Pistacia* is a genus with widespread distribution throughout the Mediterranean basin, belonging to the Anacardiaceae family, which includes species such as *P. lentiscus*. Various parts of the *P. lentiscus* species are used in traditional medicine for the treatment of many diseases. In this review, comprehensive information about the botanical features, traditional uses, phytochemical content and pharmacological activities of *P. lentiscus* has been tried to be summarized.

Result and Discussion: Literature surveys have shown that this species has been evaluated for a wide variety of pharmacological activities, including antioxidant, antimutagenic, antimicrobial, antiviral, anti-

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Didem Deliorman Orhan
e-posta / e-mail: didemdeliorman@gmail.com, Tel. / Phone: +90 3122023173

inflammatory, gastrointestinal diseases, effects on liver and serum biochemical parameters, antiatherosclerotic and antidiabetic, antiparasitic, antitumor, anticholinesterase, neuroprotective and wound healing activities. P. lentiscus contains various phytochemical components such as terpenoids, phenolic compounds, fatty acids and sterols. As a result of the research, it was concluded that the P. lentiscus species is an important resource for the development and commercialization of natural origin drugs in various pharmaceutical forms, but more preclinical and clinical studies are needed to better elucidate the risk factors.

Keywords: *Ethnopharmacology, pharmacological activity, phytochemistry, Pistacia, Pistacia lentiscus*

GİRİŞ

Tıbbi bitkilerin, çeşitli hastalıkların tedavisinde uzun bir kullanım geçmişine sahip olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda kanser, kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon ve aterosklerozun dahil olduğu çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde tıbbi bitkiler üzerinde yapılmış pek çok prelinik ve klinik çalışma sonuçları yayımlanmaktadır. Bunların yanı sıra tıbbi bitkilerin diğer ilaçların olumsuz etkilerini azaltabildiği, metal veya diğer toksinleri detoksifiye edebildiği, yeni bitkisel ilaçların geliştirilmesinde veya yeni ilaç moleküllerin keşfinde kaynak olarak kullanılabilirdikleri bilinmektedir [1]. *Pistacia*; içerisinde yaklaşık olarak 70 cins ve 600'den fazla tür barındıran Anacardiaceae familyasına ait bir cinstir. *Pistacia* genusu bitkileri, herdem yeşil kalabilen ya da yaprak döken reçine taşıyan 8-10 m boyunda çalı veya ağaçlardır [2]. Bu cinsin çiçekleri rasemus veya panikula çiçek durumunda, tek eşeyli, 1-3 küçük brakteli, 2-7 brakteollüdür ve rüzgarla tozlaşır. Yaprakları ise genellikle pennat damarlanmaya sahip olup, nadiren basit ya da üç yapraklı, derimsi ya da zarımsıdır [3]. Bu cins, Afrika, Güney Avrupa, Asya, Kuzey Amerika gibi farklı bölgelerde genellikle ağaç formundadır. Bu bölgelerin yanı sıra Akdeniz havzası boyunca da yaygın olarak yetişir. *P. lentiscus* L. gibi birçok tür ise Akdeniz'in yarı kurak iklimine ve tuzlu toprağına uyum sağlamıştır. Tuz stresine dayanmak için bu türler çalılara dönüşmüşlerdir [4]. *P. vera* L., *P. atlantica* Desf., *P. terebinthus* L., *P. khinjuk* Stocks. ve *P. lentiscus* Akdeniz ve Orta Doğu'da yaygın bir şekilde yayılış gösteren en ünlü *Pistacia* türleri olarak bilinmektedir [5]. *P. lentiscus*, *P. atlantica*, *P. eurycarpa*, *P. khinjuk*, *P. vera*, *P. terebinthus* türleri ise Türkiye yetişen veya kültürü yapılan türlerdir [6].

Son yıllarda çeşitli ülkelerde yapılan etnobotanik araştırmalar sonucunda, kurak ve yarı kurak bölgelerde yaşayan birçok topluluğun beslenmesinde ve tarım ekonomisinde *Pistacia* türlerinin önemli bir rol oynadığı rapor edilmektedir [7]. *Pistacia* türlerinin farklı kısımları çeşitli farmakolojik aktiviteler için araştırılmış ve iltihap, kanser, enfeksiyon rahatsızlıkları, hipertansiyon ve astım dahil olmak üzere pek çok etnomedikal rahatsızlık için incelendiği bildirilmiştir [2-3]. *Pistacia* cinsi üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar neticesinde yüksek miktarda vitamin ve mineralin yanı sıra monoterpenoit, seskiterpenoit, diterpenoit, triterpenoit, fenolik bileşikler, uçucu yağ, sabit yağ ve steroller de taşıdıkları tespit edilmiştir [2]. Bu bağlamda, *P. lentiscus* terpenoitler ve polifenoller açısından zengin, bir çalı olarak bilinmektedir. *P. lentiscus*'da bulunan yüksek polifenol içeriğinin; türün kronik ve dejeneratif hastalıklara karşı kullanımının yanı sıra nutrasötik olarak kullanımını da cazip hale getirmiştir [8]. Bu

çalışmada *P. lentiscus*'un botanik özellikleri, geleneksel kullanımları, fitokimyasal içeriği ve farmakolojik aktiviteleri derlenmiştir.

Botanik

Pistacia cinsi ile ilgili olarak farklı sınıflandırmalar mevcuttur. En bilinenlerinden biri, cinsi yaprak ve meyve morfolojisine göre dört ana gruba ayıran Zohary'nin yapmış olduğu sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre *Pistacia* cinsi *Lenticella*, *Eu lentiscus*, *Butmela* ve *Eu terebintus* isimli dört farklı gruba ayrılmıştır. Akdeniz bölgesinde (Orta Doğu ve Avrupa), en çok temsil edilen türlerden birisi olan *P. lentiscus*, *Eu lentiscus* grubunun bir üyesidir [8]. *P. lentiscus* türüne ait taksonomik sınıflandırma Tablo 1'de verilmiştir [6]. Türün ait olduğu familyanın genel özelliklerine bakıldığında familyadaki bitkilerin çoğunluğu reçineli ve pennat yapraklı ağaçlardır. Çiçekler küçük ve hermafrodit iken kaliks ve korolla 3-5 parçalı; stamen sayısı ise 5 ya da 10'dur. Ovaryumları hipogin olup, 3 karpele sahiptir. Meyve tipi ise drupadır. *P. lentiscus* Türkiye, Avrupa, Fas, Fransa'nın güneyi, Irak, İran'da yayılım gösteren Mart ila Mayıs aylarında çiçeklenme dönemine geçen, yaygın olarak "Sakız Ağacı" ismiyle bilinen bir türdür [4]. Ülkemizde Batı ve Güney Anadolu'da yetişmekte olup kışları yapraklarını dökmez. Bitkinin yaprakları paripennat, çiçekleri ise kırmızı renkli sık bir panikula durumundadır. Ege bölgesinde Çeşme'de ve Sakız Adası'nda *P. lentiscus* var. *chia* isminde bir varyetesi yetiştirilmektedir. Bu ağaçların yaşlı dal gövdesine açılan kesiklerden bir reçine akmaktadır, buna ise Mastix T.K. (Sakız) ismi verilmektedir [9].

Tablo 1. *P. lentiscus*'un taksonomik sınıflandırılması

Alem (Kingdom)	Plantae
Altalem (Subkingdom)	Tracheobionta
Bölüm (Division)	Magnoliophyta
Sınıf (Class)	Magnoliopsida
Altsınıf (Subclass)	Rosidae
Takım (Order)	Sapindales
Aile (Family)	Anacardiaceae
Cins (Genus)	<i>Pistacia</i>
Tür (Species)	<i>Pistacia lentiscus</i> L.

Etnofarmakolojik kullanımları

Pistacia türlerinin reçine, yaprak, meyve ve toprak üstü gibi farklı kısımları geleneksel olarak çok çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. *Pistacia* türleri arasında *P. lentiscus* farklı bölgelerde kullanımı en yaygın olan ve reçinesi de 5000 yıldan beri kullanmakta olan bir tür olarak bilinmektedir [2]. 2015 yılında *P. lentiscus* reçinesi (mastik), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından iki terapötik endikasyonla

(hafif dispeptik bozukluklar ve cilt iltihabı/küçük yaraların iyileşmesi için) geleneksel kullanıma sahip bir bitkisel tıbbi ürün olarak kabul edilmiştir [10]. Türkiye’de boğaz enfeksiyonları, astım, egzama, mide ağrısı, böbrek taşları, felç, ishal ve sarılık tedavisinde, antienflamatuvar, antimikrobiyal, ateş düşürücü ve uyarıcı olarak; Yunanistan’da mide ağrısı, hazımsızlık, mide ülseri, bağırsak bozuklukları, karaciğer iltihabı, diş hastalığı, diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, böbrek taşı, sarılık, öksürük, boğaz ağrısı, egzama tedavisinde; İtalya’da ağız içi iltihabı, diş ağrısı, osteoartrit, bronşit, alerji, astım, ülserler, gastrointestinal bozukluklar, mikoz, hipertansiyon, kalp hastalıkları, uçuk ve enfeksiyon durumlarında ayrıca öksürük yatıştırıcı, ateş düşürücü, yara iyileştirici ve kanamayı durdurucu olarak; İspanya’da analjezik, hipertansiyon ve kalp hastalıklarında; Portekiz’de antiseptik, diş ağrısı, antiromatizmal ve hipertansiyon tedavisinde; Tunus’ta egzama, felç, boğaz enfeksiyonları, astım, hipertansiyon, kalp hastalıkları, böbrek taşları, sarılık ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde ayrıca antiaterojenik, idrar söktürücü, ateş düşürücü, antihepatotoksik ve antimikrobiyal olarak; Cezayir’de mide ağrısı, hazımsızlık, peptik ülser, ishal ve romatizmada; Fas ve Kuzey Afrika’da hipertansiyon, kalp hastalıkları ve diyabette; Libya’da bağışıklık sistemini uyarıcı ve antimikrobiyal olarak; Ürdün’de sarılık tedavisinde; Irak’da karın ağrısında; İran’da ise diş eti dokusu güçlendirici, ağız kokusunu giderici, beyin ve karaciğer toniği ve mide bağırsak rahatsızlıklarında kullanımının olduğu literatürde bildirilmiştir [2, 8].

Fitokimyasal içeriği

Pistacia türlerinde farklı fitokimyasal gruplardan çeşitli bileşiklerin tespit edildiği bilgisi literatürde mevcuttur. *P. lentiscus*’un ihtiva ettiği bileşiklerin dahil olduğu bu fitokimyasal gruplar temel olarak terpenoitler, fenolik bileşikler, yağ asitleri ve steroller olarak sınıflandırılabilir [2]. İçerdiği terpenoitler incelendiğinde; hidrokarbon ve oksijenli monoterenler uçucu yağdaki ana kimyasal bileşenlerden olup hidrokarbon monoterenler arasında ise α -pinen’in, *P. lentiscus*’un da içerisinde olduğu pek çok türün içerdiği bildirilmiştir. α -pinen’in yanı sıra limonen, terpinen-4-ol, sabinen, mirsen, verbenon, α -terpineol, linalol, *trans*-pinokarveol, β -pinen ve γ -terpinen gibi bileşiklerde *P. lentiscus*’da yer alan diğer monoterenlerdendir. Monoterenler ile kıyaslandığında seskiterpenlerin *Pistacia* türlerinde daha az olduğu rapor edilmektedir. Germakren-D ve β -karyofillen ise diğer seskiterpenlere kıyasla *P. lentiscus* yapraklarında daha yüksek konsantrasyonda bulunan bileşiklerdir. Bu bileşiklerin yanı sıra α -karyofillen, δ -kadinen, α -cadinol, β -bisabolen, β -burbonen, karyofillen oksit ve longifolen tanımlanan diğer seskiterpen bileşiklerdendir. *Pistacia* türlerinin içerdiği reçineler, penta ve tetrasiklik triterpen yapısındadır. *P. lentiscus* reçinesinin asidik fraksiyonlarında mastikadienonik asit, mastikadienolik asit, morolik asit, oleanolik asit ve bunların türevleri gibi triterpenler tespit edilmiştir. Ayrıca *P. lentiscus* reçinesinin nötr fraksiyonundan tirukallol, dammaradienon, β -amirin, lupeol gibi triterpenoitler de izole edilmiştir. Uçucu yağın içerdiği kannabinoid olmayan terpenoitlere örnek olarak α -pinen, mirsen, limonen, (E)- β -karyofillen ve γ -

terpinen verilebilir. Bu bileşikler “terpen süper sınıf” listesine dahil edilmektedirler. Kannabinoid olmayan terpenoitler uçucu yağda %0.05 veya daha yüksek bir orana ulaştığında, farmasötik olarak aktif olarak sınıflandırılabilen bir yağ olup yağa farmakolojik özellikler kazandırabildikleri de ifade edilmektedir [2, 8, 11-22].

P. lentiscus'da bulunan fenolik bileşikler üç ana sınıfta tanımlanmıştır. Bunlar glikoz ve kinik asidin gallik asit ve galloil türevleri; mirisetin ve kersetin glikozitlerinin olduğu flavonol glikozitleri ve delfinidin 3-*O*-glukozit ve siyanidin 3-*O*-glukozit bileşiklerini ihtiva eden antosiyanin grubudur. *P. lentiscus* yaprakları gallik asit, kateşin gibi fenolik bileşikler yanında mono, di ve tri-*O*-galloil kinik asit ve monogalloil glikoz gibi galloil türevlerini de (yaprak kuru ağırlığının %7.5'i) içermektedir. *P. lentiscus* yapraklarının toplam polifenol miktarının %20'sinin mirisetin türevlerinden oluştuğu tespit edilmiştir. 1,2,3,4,6-pentagalloil glikoz ve gallik asit bitkinin meyvelerinde bulunurken, siyanidin-3-*O*-glukozit ve delfinidin-3-*O*-glukozit bitkinin hem meyvelerinden hem de yapraklarından izole edilmiştir [2, 8, 23-27]. *Pistacia* türlerinin meyvelerinin yağ oranı %32.8-45.0 arasında değişmektedir. Meyvelerin olgunlaşması sırasında oleik asit miktarında artış, linoleik asit miktarında da azalma tespit edilmiştir. *P. lentiscus* meyvelerinde en çok bulunan sterol; β -sitosterol olup, bunu kampesterol, Δ^5 -avenasterol, stigmasterol, brassikasterol ve kolesterol takip etmektedir. Bunlara ek olarak meyvelerden elde edilen yağda oleik asit ve linolenik asit gibi tekli doymamış omega-3 yağ asitleri ve β -sitosterol gibi yüksek miktarda fitosteroller bulunduğu bildirilmektedir. Tüm bu bileşikler dışında *P. lentiscus* ve *P. lentiscus* var. *chia* yapraklarında α - tokoferol varlığı da tespit edilmiştir [2].

Farmakolojik etkileri

Antioksidan Aktivite

Abdelwahed ve ark., *P. lentiscus* meyvelerinden elde ettikleri gallik asit ve 1,2,3,4,6-pentagalloil glukoz bileşiklerinin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü ve lipit peroksidasyonu inhibe edici etkilerden sorumlu olabilecekleri sonucuna varmışlardır [25]. Chryssavgi ve ark. *P. lentiscus* bitkisinin toprak üstü kısmından hareketle hazırladıkları ekstraktların, DPPH radikal süpürücü ve demir iyonu indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) deneylerinde antioksidan kapasitesini değerlendirmişler ve bitkiden elde ettikleri uçucu yağı GC-MS ile analiz etmişlerdir. Yapılan deneyler sonucunda *P. lentiscus*'un umut verici doğal antioksidan kaynaklardan birisi olduğu ve en güçlü antioksidan aktivitenin çiçeklenme döneminde en yüksek yüzdelerle ulaşan monoterpenlerden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir [19]. Benhammou ve ark. bitkinin yaprak etanol ekstresinin, indirgeme gücü ve süperoksit anyon radikal süpürücü etkilerini test ederek antioksidan potansiyelini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Deney sonucunda güçlü bir indirgeme gücü ve zayıf bir süperoksit anyon radikali süpürücü etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır [28]. Sakagami ve ark. *P. lentiscus*'un gövdesinden ve yapraklarından elde edilen reçineli bir eksuda olan Mastik'in hidroksil radikali süpürücü aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir [29]. Bhourri ve ark. meyvelerden elde

ettikleri digallik asitin lipit peroksidasyonunu %68 ve 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-sülfonik asit) diamonyum tuzu (ABTS) radikalini de %99 oranında inhibe etmesinden dolayı meyvelerin önemli serbest radikal süpürücü etkinliğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır [27]. Remila ve ark. bitkinin meyve ve yapraklarından hareketle sulu etanollü ekstraların ve alt fraksiyonların antioksidan aktivitesini değerlendirmişlerdir. Yaprak ve meyve ham ekstraları ORAC (oksijen radikal absorpsiyon kapasitesi) testinde güçlü antioksidan aktivite sergilemiştir [30]. Bouyahya ve ark. ise yaprak ve meyve uçucu yağlarının antioksidan aktivitesini ABTS, FRAP ve DPPH testleri ile belirlemişlerdir. Meyve uçucu yağının sırasıyla DPPH, FRAP ve ABTS testlerindeki IC₅₀ değerleri sırasıyla 29.64 ± 3.04 µg/mL, 38.57 ± 4.22 µg/mL ve 73.80 ± 3.96 µg/mL olup bu değerlerin yaprak uçucu yağının IC₅₀ değerlerinden düşük olduğu, sonuç olarak meyvenin daha güçlü antioksidan aktivitesi olduğunu tespit etmişlerdir [31]. *P. lentiscus* yapraklarının ana bileşenlerinin DPPH radikali ve ksantin oksidaza karşı antioksidan potansiyelinin deneysel yöntemler ve moleküler doking ile değerlendirildiği bir çalışmada, fraksiyonlama sonucunda elde edilen üç alt ekstrenin iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Yaprakta bulunan digalloilkinik asit, gallokateşin ve mirisetin-3-O-ramnozid gibi ana bileşiklerin, Docking skorları değerlendirildiğinde allopurinolden daha aktif olduğu tespit edilmiştir [32]. Barbouchi ve ark. *P. lentiscus* ekstresinin ve izole ettikleri şikimik asidin DPPH radikal süpürücü etkisini inceleyerek antioksidan kapasitesini test ettiklerinde, *P. lentiscus*'un şikimik asit kaynağı olduğu fakat ekstrenin antioksidan aktiviteden sorumlu bileşiğinin şikimik asit olmadığı ifade edilmiştir [33].

Antimutajenik Aktivite

Douissa ve ark. *P. lentiscus* yapraklarından elde edilen uçucu yağın *Salmonella typhimurium* TA 100 suşu ile AMES testinde aflatoksin B1 (AFB1) nedenli mutajenite üzerinde önemli bir inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir [34]. Hayder ve ark. yapraklardan elde edilen ekstraların ve uçucu yağın antimutajenik aktivitesini değerlendirmişlerdir. Yaprak ekstralarının hem dolaylı (AFB1) hem de doğrudan (Sodyum azit) etkili mutajenlere karşı antimutajenik etkili olduğunu tespit etmişlerdir [35]. Abdelwahed ve ark. da yine meyveden izole edilen gallik asit ve 1,2,3,4,6-pentagalloil glukoz bileşiklerinin *E. coli* PQ37 ile SOS kromotesti ve K562 hücre hattında Comet testi kullanarak antimutajenik aktivitesini değerlendirmişlerdir. Gallik asitin, gen ekspresyonlarını modüle ederek DNA onarım enzimlerinin aktivitesini doğrudan etkileyip antimutajen olarak hareket ettiği ve test sistemine pentagalloil glukoz eklendiğinde DNA onarımı ile ilgili genlerin eksprese edilmediği ve Comet testi sonucunda pentagalloil glukozun antigenotoksik aktiviteye sahip olmadığı görülmüştür. Ayrıca, bu iki bileşiğin, nifuroksazit ve AFB1 mutajenitesine karşı inhibitör aktivite oluşturdukları ifade edilmiştir [25]. Bhourri ve arkadaşları ise *P. lentiscus* meyvelerinden elde ettikleri digallik asidin *Escherichia coli* PQ37 suşu varlığında SOS kromotest bakteriyel test sistemi ile nitrofurantoin ve B[α]P kaynaklı genotoksisiteye karşı inhibitör bir aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir [27].

Antimikrobiyal ve Antiviral Aktivite

Marone ve ark., *P. lentiscus*'dan elde edilen reçine yapısındaki mastik sakızının *Helicobacter pylori*'nin klinik izolatlarına karşı antibakteriyel aktivitesini değerlendirmişlerdir. Mikrodilüsyon yöntemi ile minimum bakterisidal konsantrasyonlar (MBC'ler) hesaplanmıştır. Mastik sakızı, 125 µg/mL konsantrasyonda test edilen suşların %50'sini ve 500 µg/mL konsantrasyonda %90'ını öldürmüştür. Mastik sakızının alt MBC'lerinin *H. pylori* morfolojileri üzerindeki etkisi, transmisyon elektron mikroskobu ile değerlendirildiğinde reçinenin *H. pylori* hücrelerinde kabarcıklanma, morfolojik anormallikler ve hücresel parçalanmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır [36]. *P. lentiscus* yapraklarından elde edilen uçucu yağın altı farklı bakteri suşuna (*S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* ve *Enterococcus faecalis*) karşı etkilerinin test edildiği bir çalışmada, yaprak uçucu yağının 30 µg/mL minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri ile *S. enteritidis* ve *S. aureus*'a karşı dikkate değer bir aktivite gösterdiği görülmüştür. 150 µg/mL MİK değeri ile *S. typhimurium*'a karşı daha zayıf antibakteriyel etki gösterdiği ve diğer suşlara karşı da önemli bir inhibitör aktivite gösteremediği ifade edilmiştir [34]. Hayder ve ark. ise *P. lentiscus* yapraklarından elde edilen ekstraktın ve uçucu yağın antibakteriyel aktivitesini altı farklı bakteri suşuna karşı değerlendirmişlerdir. *S. typhimurium*'a karşı belirgin bir inhibitör etki gözlenirken, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *S. enteritidis*'e karşı daha zayıf aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Uçucu yağ ise *S. typhimurium*, *S. enteritidis* ve *S. aureus*'a karşı güçlü antimikrobiyal etkiler göstermiştir [35]. Koutsoudaki ve arkadaşları, *P. lentiscus* var. *chia* uçucu yağının ve on iki bileşeninin antibakteriyel aktivitesini disk difüzyon yöntemi kullanarak inceledikleri çalışmada, uçucu yağın antibakteriyel aktivitesine verbenon, α -terpineol ve linalol gibi bileşiklerin önemli ölçüde katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu bileşiklere, test edilen farklı bakterilerin (*E. coli*, *S. aureus* ve *Bacillus subtilis*) farklı duyarlılıklar göstermesinin, yağın antibakteriyel etkinliğine sinerjik olarak çalışan bir dizi bileşenin neden olabileceği yorumu yapılmıştır [17]. Benhammou ve ark., bitkinin yaprak etanol ekstresinin antimikrobiyal aktivitesini sekiz bakteri, beş küf ve maya mantarına karşı test etmişlerdir. Çalışma sonucunda ekstrenin güçlü bir antifungal fakat zayıf bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [28]. Sakagami ve ark. bitkinin gövdesinden ve yapraklarından elde edilen reçineli bir eksuda olan Mastik'in anti-HIV aktivitesini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda katı ve sıvı mastik formlarının herhangi bir anti-HIV aktiviteye sahip olmadığı bildirmiştir [29]. Dabos ve ark., *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda mastik sakızının *H. pylori* eradikasyonu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Randomize olarak yapılan çalışmada 14 gün boyunca günde üç kez mastik sakızından 350 mg tüketen bazı hastalarda patojenin yok edildiği ve tüm hastaların hiçbir ciddi yan etki bildirmeksizin reçineyi iyi bir şekilde tolere ettiği ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra reçinenin *in vivo* yöntemlerle test edilerek bakterisidal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [37]. Paraschos ve ark. ise *P. lentiscus* var. *chia* reçinesinin distilasyonu ile elde edilen yağ altı suyunun antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmişler ve

yağ altı suyunun *E. coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida* türlerinin klinik izolatları ve gıda kaynaklı suşlar üzerinde antimikrobiyal aktivitesi olduğunu bildirilmişlerdir. Linalol ve α -terpineol'un en güçlü antimikrobiyal bileşenler olduğu da ifade edilmiştir [21]. Mharti ve ark., Fas'tan topladıkları *P. lentiscus* yapraklarından elde ettikleri uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesini inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. Çalışma neticesinde uçucu yağların *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı güçlü bir antimikrobiyal aktivite sergilerken, *P. aeruginosa* karşı herhangi bir aktivite gösteremediği bildirilmiştir [38]. Bouyahya ve ark., *P. lentiscus* yaprak ve meyve uçucu yağlarının antibakteriyel aktivitesini altı farklı bakteri suşuna karşı değerlendirmişlerdir. Meyve uçucu yağının, *P. aeruginosa*'ya karşı en düşük MİK değerini gösterdiği görülmüştür [31]. Bouslama ve ark., bitkinin yaprak, gövde ve tohum kısımlarından değişik polaritedeki solvanlardan hazırladıkları ekstraların *Herpes simplex* virüs tip 2 (HSV-2), Coxsackievirus tip B3 ve adenovirüs tip 5'e karşı antiviral aktivitesini araştırmışlardır. Sadece gövde metanol ekstresinin, HSV-2'ye karşı önemli bir antiviral aktivite gösterdiği gözlenmiştir [39]. Milia ve ark., *P. lentiscus* uçucu yağının çeşitli periodontal bakterilere ve *Candida* türü mantarlara karşı olan antimikrobiyal aktivitesini değerlendirdikleri çalışmada periodontal bakterilere karşı MİK değerlerinin, 3.13 ile 12.5 $\mu\text{g/mL}$ arasında; *Candida* türlerine karşı ise 6.25 ile 12.5 $\mu\text{g/mL}$ arasında değiştiğini tespit etmişlerdir. Uçucu yağ bu etkiyi gösterirken ağız içi hücrelere de herhangi bir yan etki göstermediği görülmüştür [40]. Dhieb ve ark. ise meyvelerden elde edilen yağın antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda meyve yağının *S. aureus* ve *P. aeruginosa* karşı çok güçlü antibakteriyel, *C. parapsilosis*'e karşı da güçlü antifungal aktivitesinin olduğu ifade edilmiştir [41]. Alhadad ve ark. agar difüzyon yöntemi kullandıkları çalışmalarında, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı test edilen; *P. lentiscus* yaprak aseton ekstresinin tüm konsantrasyonlarının farklı inhibisyon zon değerlerine sahip olarak, antibakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [42].

Antienflamatuvar Aktivite

Kaliora ve ark., Aktif Crohn hastalığı (CD) olan hastalarda mastik uygulamasının hastalığın klinik seyir ve plazma enflamatuvar mediatörleri üzerindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar hafif ila orta derecede CD olan hastalarda *P. lentiscus* reçinesinin 4 haftalık tedavi süreci sonunda CD aktivite indeksinde ve plazma enflamatuvar mediatörlerinde herhangi bir yan etki olmaksızın önemli bir azalmaya neden olduğunu ve Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'yı önemli ölçüde inhibe ettiğini belirtmişlerdir [43]. *P. lentiscus* var. *chia* reçine ekstresinin ve ondan izole edilmiş olan tirukallol'un insan aort endotel hücreleri üzerinde antienflamatuvar aktivite gösterdiği ve TNF- α ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu üzerinde önemli inhibitör aktiviteye neden olduğu görülmüştür [44]. Triantafyllou ve ark.nın *P. lentiscus* var. *chia* reçinesinin antienflamatuvar aktivitesinin moleküler mekanizmasını ve antioksidan aktivitesinin potansiyel rolünü değerlendirdikleri çalışmada, reçinenin antienflamatuvar aktivitesinin NADPH oksidaz tarafından

süperoksit ve H₂O₂ üretiminde azalmaya neden olan protein kinaz C'nin inhibisyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [45]. Maxia ve ark. ise *P. lentiscus* uçucu yağının topikal antienflamatuvar aktivitesini, karragenan kaynaklı sıçan pençe ödemi ve pamuk pellet nedenli granülom modelini kullanarak incelemişlerdir. Uçucu yağın pamuk pelet yerleştirilmiş sıçanlardaki serum TNF- α ve interlökin-6 (IL-6) üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Topikal uygulamada uçucu yağ, pençe ödeminde önemli bir azalmaya neden olmuştur. Uçucu yağ ayrıca pamuk pelletinin neden olduğu granülomu inhibe etmiştir ve serum TNF- α ve IL-6 seviyelerini azaltmıştır. Araştırmacılar *P. lentiscus* uçucu yağının hasarlı dokuya lökosit göçünü azalttığı ve antienflamatuvar aktivite sergilediği sonucuna varmışlardır [46]. *P. lentiscus* reçinesinin dört farklı dozunun (50, 100, 200 ve 300 mg/kg/gün) trinitrobenzen sülfonik asitle kolit oluşturulmuş sıçanlara oral yoldan uygulanarak test edildiği bir çalışmada, 100 mg/kg/gün dozda uygulama yapılan sıçanlarda tüm enflamatuvar sitokinlerin azaldığı, 50 mg/kg/gün dozda reçine uygulanan sıçanlarda ve ayrıca kortizon tedavisi ile (25 μ g/kg/gün) sadece İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 seviyesinin azaldığı belirtilmiştir. Araştırmacılar *P. lentiscus* reçinesinin CD'nda oksidan/antioksidan dengesini düzenleyebileceğini ve enflamasyonu modüle eden bir terapötik rolünün olabileceğini vurgulamışlardır [47]. Remila ve ark., *P. lentiscus* bitkisinin meyve ve yapraklarından hareketle hazırlanan sulu etanolü ekstraktlarının ve alt fraksiyonlarının antienflamatuvar aktivitesini değerlendirmişlerdir. Antienflamatuvar aktivite, ATP veya H₂O₂'ye maruz kalan makrofajlar tarafından salınan interlökin-1 β seviyeleri ölçülerek incelenmiştir. Yaprak ekstresinin (100 μ g/mL), asetilsalisilik asit ile karşılaştırıldığında önemli bir antienflamatuvar aktivite gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bitkinin geleneksel kullanımını desteklemiştir [30]. Milia ve ark. *P. lentiscus* uçucu yağının antienflamatuvar aktivitesini değerlendirdikleri çalışmada siklooksijenaz (COX-1/2) ve lipoksijenaz (LOX) enzim inhibisyon yöntemlerini kullanmışlardır. COX-1/2 ve LOX oksidasyonları, yağ tarafından sırasıyla %80 ve %20 μ g/mL konsantrasyonlarda inhibe edilmiş ve yağın COX-2 ve LOX enzimlerine karşı ikili bir inhibitör etkiye sahip olduğu düşünülmüştür [40]. Santarsiero ve ark., *P. lentiscus* uçucu yağının eldesinden sonraki kalan hidrosolün antienflamatuvar aktivitesini değerlendirmişlerdir. Araştırma sonucunda sitrat yolunun iki ana bileşeninin *P. lentiscus* hidrosolü ile aşağıya regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu nedenle, enflamatuvar araçlar olan Reaktif Oksijen Türleri (ROS), Nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) seviyelerinin azaldığı ifade edilmiştir [48]. *P. lentiscus* yapraklarının sulu ekstresinin (50, 100 ve 200 mg/kg, oral) Dekstran Sülfat Sodyum nedenli akut kolit modelinde antienflamatuvar etkisi incelenmiş ve bulgular ekstrenin proinflatuar mediatörlerin (NO, IL-6 ve TNF- α) seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olduğu işaret edilmiştir [49]. Liu ve arkadaşları *P. lentiscus*'dan elde edilen tirukalan triterpenoitlerin antienflamatuvar aktivitesini incelemişlerdir. Yapılan antienflamatuvar aktivite çalışmaları sonucunda sakızdan izole edilen (3S)-3-asetoksi-7-okso-tirukalla-8,24Z-dien-26-oik asit, (3S, 7R)-3-asetoksi-7-hidroksi-11-okso-tirukalla-8,24Z-dien-26-oik asit, mastikinoik asit A ve 3,7-diokso-8,24Z-tirukalladien-26-oik asitlerin

pozitif kontrol deksametazondan ($IC_{50} = 19.5 \mu M$) daha güçlü ($IC_{50} = 7.7-13.4 \mu M$) NO inhibisyonuna neden oldukları tespit edilmiştir [50].

Gastrointestinal Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Dabos ve ark., *P. lentiscus* var. *chia*'dan elde edilen reçineli bir eksuda olan sakızın fonksiyonel dispepsisi olan hastalardaki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Fonksiyonel dispepsi için yüz kırk sekiz hasta, günde üç kez 350 mg sakız veya plasebo almak üzere rastgele gruplandırılmıştır. 3 haftalık tedaviden sonra fonksiyonel dispepsi semptomlarının şiddeti başlangıca göre dispepsi indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedaviden sonra semptom skoru, sakız alan grupta plasebo grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca plasebo alan hastaların %40'ında ve sakız alan hastaların %77'sinde semptomlarda belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Araştırmacılar *P. lentiscus* sakızının plaseboya kıyasla fonksiyonel dispepsili hastalarda semptomları önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varmışlardır [51]. Rahimi ve ark. aralarında *P. lentiscus* reçinesinin de olduğu ve Magliasa adını verdikleri geleneksel bir İran formülasyonunun deneysel kolit üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Erkek sıçanlarda kolit modeli 2,4,6-trinitrobenzensülfonik asit (TNBS) ile oluşturulmuştur. Tedavi periyodunun ardından sıçan kolit modelinde *P. lentiscus* reçinesini içeren bu formülasyonun kolon hasarında ve hastalığın patofizyolojisi ile ilgili biyokimyasal belirteçlerin seviyelerinde önemli azalmaya neden olduğu ifade edilmiştir [52]. Naouar ve ark., *P. lentiscus*'dan soğuk sıkım yoluyla elde ettikleri yağların deneysel kolit modeli üzerindeki antienflamatuvar etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar *P. lentiscus* yağının özellikle genç yaşta profilaktik olarak uygulandığında, sıçanlarda TNBS nedenli kolit modelinde bağırsak iltihabı üzerinde koruyucu bir etki sağlayabileceğini ifade etmişlerdir [53]. Rostamani ve Semnani, Fars geleneksel tıbbında kullanılan içerisinde *P. lentiscus*'unda olduğu Sahj isimli bitkisel karışımının 42 yaşında bir erkek hastada ülseratif kolit üzerindeki olgu sunumunu paylaşmışlardır. Sahj tableti ile 18 günlük geleneksel tedaviden sonra, bağırsak hareketlerinin sıklığında artış (günde iki kez), şişkinlik, kramp veya karın ağrısı olmaması ve normal kansız dışkıının parametre olarak değerlendirildiği ülseratif kolit semptomlarında önemli bir iyileşme olduğu ifade edilmiştir [54]. Barimani ve ark., içerisinde *P. lentiscus*'unda olduğu Jalinous® isimli kapsülün kabızlık üzerindeki etkisini çift kör klinik bir çalışma ile değerlendirmişlerdir. Araştırma sonucunda Jalinous® kapsülünün yetişkinlerde fonksiyonel kabızlık için etkili ve güvenli bir tedavi olduğu ancak kesin sonuçlara varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir [55]. Kakagia ve ark. ise *P. lentiscus* var. *chia* reçinesinin sıçan mide ve kolon mukozasında soğuk kısıtlama stresinin (CRS) etkilerine karşı olan aktivitesini, gastritin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan standart bir ilaç olan omeprazol ile karşılaştırmak suretiyle değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada reçinenin, CRS'ye karşı peptik mukozayı koruyucu özelliklere sahip, antienflamatuvar ve antioksidan etkiler gösteren umut verici bir kaynak olduğu ifade edilmiştir [56].

Hepatoprotektif, Antiaterosklerotik ve Antidiyabetik Aktivite

Janakat ve ark., içlerinde *P. lentiscus*'un sulu ekstresinin de olduğu çeşitli ekstrelerin hepatoprotektif etkisini sıçanlarda karbon tetraklorür (CCl₄) nedenli karaciğer toksisitesi modeli üzerinde değerlendirmişlerdir. Deney sonucunda *P. lentiscus*'un sulu ekstresinin üç enzimin (alkalen fosfataz (ALP), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT)) aktivitesini ve bilirubin seviyelerini azaltarak CCl₄ nedenli hasara karşı belirgin bir antihepatotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [57]. Maameri ve ark., *P. lentiscus* yağının CCl₄ uygulanan sıçanlardaki hepatoprotektif etkisini değerlendirmişlerdir. Yapılan araştırma sonucunda hepatotoksiteyi önlemek için *P. lentiscus* yağının 2 mL/kg dozunda kullanımının SGPT enzim seviyesini önemli ölçüde azaltarak kısmi aktiviteye neden olduğu fakat 5 mL/kg dozun hem SGPT hem de SGOT enzim seviyelerini önemli ölçüde yükselterek hepatik değişiklikleri şiddetlendirdiğini ifade etmişlerdir [58]. Ljubuncic ve ark. tiyoasetamit nedenli karaciğer hasarı modelinde *P. lentiscus*'un kurutulmuş yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin (15 ve 75 mg/kg) etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, sağlıklı sıçanlarda uzun süreli (5 hafta) sulu yaprak ekstresi uygulamasıyla hepatik fibroz, hafif kolestaz ve indirgenmiş glutatyon havuzunda tükenme olduğunu bildirmişlerdir [59]. Mehenni ve ark. *P. lentiscus* yaprak ve meyve ekstrelerinin farelerde parasetamol nedenli akut hepatit modelindeki etkisini ve ekstrelerin streptozotosin (STZ) nedenli diyabetik sıçanlardaki antidiyabetik aktivitesini inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda 125 mg/kg dozda yaprak veya meyve ekstresinin ya da her ikisinin kombinasyonunun parasetamol toksisitesine karşı hepatoprotektif bir potansiyele sahip olduğu ALP, SGPT ve SGOT ve toplam bilirubin seviyelerindeki değişimler ölçülerek tespit edilmiştir. *P. lentiscus* yaprak ekstresi, STZ-nedenli diyabetik sıçanlarda, referans ilaç glibenklamide benzer bir şekilde umut verici bir antidiyabetik aktivite sergilemiştir, bu sonuç, *in vitro* α -amilaz inhibisyonu ile doğrulanarak desteklenmiştir [60]. Rehman ve arkadaşları, alloksan nedenli diyabetik sıçan modelinde *P. lentiscus* sakızının anti-diyabetik etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda 100 mg/kg dozda *P. lentiscus* sakızının kontrole kıyasla kan şekerinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Tüm bulgular gözönüne alındığında ise *P. lentiscus* sakızının antidiyabetik ve hepatoprotektif etkilere sahip olduğu yorumu yapılmıştır [61]. Vuorinen ve arkadaşları, 11 β -hidroksisteroit dehidrojenaz 1 inhibitörleri için doğal ürün veritabanını oluşturmak adına farmakofor tabanlı bir sanal tarama çalışması yapmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda 11 β -hidroksisteroit dehidrojenaz 1'in *P. lentiscus* sakızı ile inhibe edildiği ve bu inhibisyonun sakızın antidiyabetik aktivitesine katkı verdiğini düşünmüşlerdir [62]. Ammari ve ark.'nın *P. lentiscus* yağının hepatoprotektif etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, *P. lentiscus* yağının lipopolisakkarit (LPS) nedenli karaciğer toksisite modelinde sıçan karaciğerindeki oksidatif stresi önleyerek hepatoprotektif aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir [63]. Dedoussis ve ark., *P. lentiscus* reçinesinin antiaterojenik aktivitesini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda *P. lentiscus*

reçinesinin, CD36 mRNA ekspresyonunu aşağı regüle ederek antiaterojenik etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır [64]. Djerrou ve ark., hiperlipidemik diyet uygulanan tavşanlarda *P. lentiscus* meyve yağının antihiperlipidemik aktivitesini değerlendirmişler ve meyve yağının toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerini azaltarak anti-hiperlipidemik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır [65]. Triantafyllou ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada ise 50 yaş üstü toplamda 133 kişiden oluşan denekler yüksek doz ve düşük doz *P. lentiscus* sakız çözeltisi alanlar şeklinde 2 gruba ayrılmışlardır. Serum biyokimyasal parametreleri yüksek doz grubunda 18 ay ve düşük doz grubunda ise 12 ay süresince takip edilmiştir. Araştırma sonucunda yüksek doz grubunda serum total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı, lipoprotein (a), apolipoprotein A-1, apolipoprotein B, SGOT, SGPT ve gama glutamil transferaz (GGT) değerlerinde düşüş gözlenirken; düşük doz grubunda ise erkeklerde glikoz seviyelerinin azaldığı, kadınlarda serum glukoz seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir [66].

Antiparaziter Aktivite

Azaizeh ve ark., *P. lentiscus* polifenollerinin antihelminetik aktivitelerini larva dış kılıfı inhibisyonu (LEIA) deneyi ile test etmişlerdir. Bulgular, tanen bakımından zengin bitki ekstraktlarının, konakçı istilasının çok erken aşamasına müdahale ettiğini ve yüksek konsantrasyonda galloillenmiş türevlerinin antihelminetik aktiviteden sorumlu olabileceğini düşündürmüştür [67]. Ezz Eldin ve ark., *P. lentiscus* reçinesinin *Trichomonas vaginalis* trofozoitleri üzerindeki etkilerini *in vitro* olarak araştırmışlardır. Sonuçlar, reçinenin *T. vaginalis* trofozoitlerinin büyümesinin inhibisyonuna neden olduğunu göstermiştir. Çalışmada, reçinenin Trichomoniasis tedavisi için umut verici fitoterapötik ajan olabileceği önemle vurgulanmıştır [68]. Saric ve ark., doğal olarak enfekte olmuş koyunlarda *P. lentiscus*'un da olduğu tanen bakımından zengin bitkilerin antihelminetik etkilerini değerlendirmişlerdir. Tedavi edilen ve kontrol grubu hayvanları arasında dışkı yumurta sayısında anlamlı bir fark görülmediği ifade edilmiştir. Ayrıca bu bitkilerin kombinasyonunun gastrointestinal nematodlar (GIN) için antiparaziter etki gösteremedikleri belirtilmiştir [69]. Bouyahya ve ark., *P. lentiscus* yaprak ve meyve uçucu yağlarının parazit önleyici aktivitesini değerlendirdikleri çalışmada ise antiparaziter etkiyi MTT yöntemi kullanarak üç *Leishmania* türüne (*Leishmania infantum*, *Leishmania major* ve *Leishmania tropica*) karşı test etmişlerdir. *L. major*'a karşı yaprak uçucu yağı ($IC_{50} = 17.52 \pm 1.26 \mu\text{g/mL}$) meyve uçucu yağından ($IC_{50} = 21.42 \pm 2.92 \mu\text{g/mL}$) daha iyi bir sitotoksik aktivite gösterirken; *L. infantum*'a karşı meyve uçucu yağı ($IC_{50} = 0.8 \pm 0.83 \mu\text{g/mL}$), yaprak uçucu yağından ($IC_{50} = 11.28 \pm 1.63 \mu\text{g/mL}$) daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir [31]. Maaroufi ve ark., *P. lentiscus*'tan elde edilen uçucu yağın *L. major* amastigotlarına karşı *in vitro* antileishmanial ve sitotoksik aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda uçucu yağın, makrofajlara karşı toksik etki ve antileishmanial aktivite sergilediği görülmüştür [70]. Oliveira ve ark., pek çok bitki ekstresinin *in vitro* antihelminetik aktivitesini inceledikleri çalışmada, Yumurta Kuluçka İnhibisyon Testi ile antihelminetik etkiden kısmen de olsa

polifenollerin sorumlu olabileceklerini göstermişlerdir. *P. lentiscus* bitkisinin de antihelmintik etkili bileşikler yönünden zengin olduğu tespit edilmiş ve bu nedenle, geniş getiren hayvanlarda GIN'lara karşı nutrasötik olarak veya fitoterapötik uygulamalar için değerlendirilebileceği ifade edilmiştir [71].

Antitümör ve İmmün Sistem Üzerindeki Aktiviteleri

Kaliora ve ark. *P. lentiscus* bitkisinden elde edilmiş sakızın CD olan hastaların dolaşımında bulunan mononükleer hücrelerin sitokin üretimi üzerindeki etkisini inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda sakızın periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) üzerinde immünomodülatör etkiye sahip olduğu, TNF- α inhibitörü ve Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör uyarıcısı olarak hareket ettiği tespit edilmiştir [72]. He ve ark., prostat kanseri hücrelerinde *P. lentiscus* reçinesinin maspin serin proteaz inhibitörü etkisi, antitümör etkisi ve anjiyogenez inhibitörü olduğu bilinen maspin ekspresyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmalarda, reçinenin maspin mRNA ve protein ekspresyonuna neden olduğu, maspin promotör aktivitesini arttırdığını, ayrıca androjene duyarlı element bağlanma aktivitesini inhibe edip maspin promotöründe Sp1 bağlanma aktivitesini arttırdığını tespit etmişlerdir [73]. He ve ark. *P. lentiscus* reçinesinin androjenden bağımsız prostat kanseri (PC-3) hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisini incelemek ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) sinyalini hedef alarak bu sistemde yer alan mekanizmaları araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda *P. lentiscus* sakızının NF- κ B aktivitesini ve NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak PC-3 hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği ve hücre döngüsünün ilerlemesini bloke ettiği ifade edilmiştir [74]. Sakagami ve ark. tarafından *P. lentiscus* sakızının fibroblastlara karşı sitotoksik etkisinin ve oral polimorfonükleer lökositlerin hücre ölümü üzerindeki inhibitör etkisinin değerlendirildiği çalışmada, sakızın 13 hücre hattı arasında promiyelositik lösemi hücre hattında en güçlü sitotoksik etkiyi gösterdiği ve ayrıca oral polimorfonükleer lökositlerin doğal apoptozunu inhibe ettiğini ifade etmişlerdir [29]. Dimas ve ark., *P. lentiscus* sakızından hazırlanmış hekzan ekstresinin insan kolon tümör hattında (HCT116) antikanser aktivitesini araştırmışlardır. 200 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanan sakız ekstresinin 35 günün sonunda yan etkiler olmaksızın tümör büyümesini yaklaşık %35 oranında inhibe ettiği ve insan kolorektal kanserine karşı antitümör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [75]. Magkouta ve arkadaşları *P. lentiscus* var. *chia*'dan elde edilen sakız yağının (45 mg/kg vücut ağırlığı, intraperitoneal olarak, haftada 3 kez ~3 hafta), subkütan olarak Lewis akciğer karsinoma hücresi inoküle edilmiş C57BL/6 farelerde toksisite olmaksızın tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiğini (tümör hacimlerinde %56.4 \pm 5.7 maksimum azalma) göstermişlerdir. *In vitro* çalışmada ise sakız yağı, vasküler endotelial büyüme faktörünü ve Lewis akciğer karsinomu hücreleri tarafından kemokin salınımını azaltmıştır. Sakız yağı uygulaması küçük guanozin trifosfatazlar Ras, RhoA ve NF- κ B'ye bağlı raportör gen ekspresyonunu *in vivo* ve *in vitro* azaltmıştır ve bu sonuç sakız yağı aktiviteleri ile ilgili sinyal ve transkripsiyon yollarının bloke edilmesi arasında mekanik bir bağlantı olduğunu göstermiştir [76]. *P. lentiscus* sakızının sıçanlarda karaciğer

kanseri üzerindeki etkilerini araştırmak için sıçanlarda karaciğer tümörü oluşturulduktan sonra diyetlerine 0.01, 0.1 ve %1 oranında sakız eklenmiş ve 6 hafta süresince bu diyetle beslenmeleri sağlanmıştır. Sakızın yüksek dozlarda sıçan karaciğerinde preneoplastik lezyon gelişimini desteklediğini ve artan karaciğer nispi ağırlığı ile bu sakızın arzu edilen antikanserojenik etkilerinin nispeten düşük dozlarda görülebileceği sonucuna varılmıştır [77]. Remila ve ark., *P. lentiscus* bitkisinin meyve ve yapraklarının sulu etanollü ekstresi ve alt fraksiyonlarının antikanser aktivitelerini, melanoma (B16F10) ve meme (EMT6) karsinoma hücre hatlarında değerlendirmişlerdir. Yaprak ve meyve ekstrelerinin B16F10 hücrelerini sırasıyla 56.40 ve 58.04 µg/mL IC₅₀ değerleri ile inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Bu değerlerin referans olarak kullanılan doksorubisin ve 5-fluorourasil (IC₅₀= 36.28 and 31.29 µg/mL, sırasıyla) değerlerine yakın olduğu görülürken ekstrelerin EMT6 hücre hatlarında çok da etkili olmadıkları görülmüştür [30]. Bouyahya ve ark., *P. lentiscus* yaprak ve meyve uçucu yağlarının antikanser aktivitesini, RD ve L20b Adenokarsinom hücre hatları üzerinde incelediklerinde meyve uçucu yağının RD ve L20B hücre hatları üzerinde sırasıyla 26.43 ±2.18 µg/mL ve 33.02 ± 2.84 µg/mL IC₅₀ değerleriyle dikkate değer bir sitotoksik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir [31]. *P. lentiscus* meyve sabit yağının bleomisin kaynaklı akciğer fibrozisine karşı koruyucu etkisinin ve bu korumada oksidatif stresin rolünün araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlarda bleomisin kaynaklı akciğer fibrozisinde ve oksidatif stresde koruyucu bir etkisi olduğuna işaret edilmiştir [78]. Xanthis ve ark., *P. lentiscus* var. *chia* uçucu yağının ve başlıca bileşenleri olan mirsen ve α-pinenin sitoprotektif potansiyelini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda ise uçucu yağın, umut verici sitoprotektif özelliklerini dolaylı olarak antioksidan mekanizmalar yoluyla gösterebildiği ifade edilmiştir [79]. Liu ve ark. *P. lentiscus*'dan elde edilen tirukalan triterpenoitlerin sitotoksik aktivitesini incelemişlerdir. Yapılan araştırma sonucunda elde edilen bir bileşiğin HepG2 hücrelerine karşı doksorubisininkine benzer sitotoksik aktivite gösterdiği belirtilmiştir [50].

Nöroprotektif Aktivitesi

Benamar ve ark. *P. lentiscus*'un da olduğu çeşitli bitkilerin asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör aktivitesini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Ellman'ın kolorimetrik yöntemine göre, *P. lentiscus*'un yaprak sulu ekstresinin (20 µg/mL) güçlü bir AChE inhibisyonuna (%62.86 ± 0.95) neden olduğu ifade edilmiştir [80]. Ammari ve ark. sıçanlarda LPS kaynaklı hafıza bozukluğu ve oksidatif hasara karşı *P. lentiscus* yağının nöroprotektif etkisini inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda *P. lentiscus* yağının, sıçanda LPS kaynaklı hafıza bozukluklarını tersine çevirdiği görülmüştür. Ayrıca LPS'ye maruz kalan sıçanların beyin asetilkolinesteraz aktivitesinde ve oksidatif stresteeki artışın, *P. lentiscus* yağı ile önemli ölçüde azaldığı da ifade edilmiştir [63].

Yara İyileştirici Aktivitesi

Djerrou ve ark. *P. lentiscus* yağının tavşanlarda oluşturulan deneysel yanık yarasının iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada dört gün boyunca 1 mL

uygulanan *P. lentiscus* yağının yara kontraksiyonunu arttırdığı ve epitelizasyon süresini kısalttığı belirtilmiştir [81]. Khedir ve ark. *P. lentiscus* meyve yağının fraksiyonel karbondioksit lazer uygulaması ile oluşturulan yanık üzerindeki iyileştirici etkisini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada meyve yağının etkisi referans ilaç olarak kullanılan CYTOL BASIC® ile mukayese edilerek değerlendirilmiştir. Tüm tedaviler sekiz gün boyunca topikal olarak uygulanmış ve iyileştirici etki makroskopik, histolojik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiştir. *P. lentiscus* meyve yağı ile tedavi edilen grup hayvanlarının CYTOL BASIC® grup hayvanlarına göre yaralarının daha hızlı iyileştiği görülmüştür. Ayrıca tedavi sırasında, *P. lentiscus* meyve yağı ile tedavi edilen grubun diğer gruplara göre daha az eritem, daha az kabuklanma, daha yüksek genel yara görünümü skorları ve yüksek kolajen içeriği oluşumuna neden olduğu ifade edilmiştir [82]. Mezni ve ark. *P. lentiscus*'un yağ bazlı merheminin yaraları iyileştirme potansiyelini kobaylar üzerinde deneysel yaralar oluşturulduktan sonra Cicaderma® isimli merhem ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda ise *P. lentiscus* yağ bazlı merhem, geleneksel tıptaki kullanımına uygun olarak, kayda değer yara iyileştirme aktivitesi gösterdiği ifade edilmiştir [83]. Hemida ve ark. *P. lentiscus* yaprak etanol ekstresinin (%10 ve %30'luk ekstrler) sıçanlarda yara iyileştirici aktivitesini referans bileşik olarak kullanılan Cicatril-bio®'ya karşı değerlendirmişlerdir. *P. lentiscus* yapraklarının etanollü ekstrlerinden hazırlanan merhemler, Wistar sıçanlarının deri eksizyonlarında güçlü bir yara iyileştirici etki göstermiştir. Yapılan araştırma sonucunda *P. lentiscus* yaprak etanol ekstresinin yara kontraksiyonunu hızlandırdığı ve epitelizasyon süresini kısalttığı için yara iyileşme etkisini desteklediği ifade edilmiştir [84]. Kishimoto ve ark. *P. lentiscus* reçinesinden hareketle cilt alerjileri için önleyici ve destekleyici seçenekler geliştirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bulgular, *P. lentiscus* reçinesi ile topikal tedavinin farelerde alerjik dermatit modelinde enflamatuvar ve kaşıntılı tepkileri önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir [85]. Elloumi ve ark., *P. lentiscus* yapraklarından distilasyonla elde edilmiş ekstreden elde edilen iki izole flavonoit glikozitinin; mirisetin-3-O-ramnozid (MM) ve kersetin-3-O-ramnozitin (QM), yara iyileştirici potansiyelini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda ekstre, MM ve QM'nin kollajen oluşumunu artırarak hücre çoğalmasına aracılık ettiği ve enflamatuvar belirteçleri düzenleyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı ifade edilmiştir [86].

Kemik sağlığı üzerindeki etkisi

Pepe ve ark. *P. lentiscus* sakızının, yumurtalıkları alınmış sıçanlarda kemik mineral yoğunluğu (BMD) üzerindeki potansiyel etkisini incelemişlerdir. Araştırma sonucunda günlük sakız tüketiminin (0.83 g/kg vücut ağırlığı, 3 ve 6 ay süresince) sıçanların total ve proksimal tibia ve 6. lomber vertebraşının BMD'si üzerinde vajinal epitel ve uterus üzerinde istenmeyen etkilere neden olmadan koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve üç noktalı bükme (3pb) testi sonuçlarından da sıçan femurlarının kalınlığı üzerinde olumlu bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca sakızın sıçanların hem kas sistemi hem de intraperitoneal yağ/vücut ağırlığı oranı için faydalı olduğu belirtilmiştir [87].

Fitotoksosite

Djerrou ve arkadaşları *P. lentiscus* meyve sabit yağının tahriş edicilik potansiyeli ve subakut dermal toksisitesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda *P. lentiscus* yağının tek bir maruziyetten sonra gözleri ve cildi minimum düzeyde tahriş ettiği, ancak kontakt dermatite ve uzun süreli kullanımdan sonra cildin geri dönüşümlü olarak kalınlaşmasına neden olabileceği ifade edilmiştir [88]. Benalia ve ark., *P. lentiscus* meyve sabit yağındaki alkilsalisilik asitlerin cildi tahriş edici etkileri olması sebebiyle üreticiler tarafından nutrasötik veya kozmetiklerde kullanıldığında yağdaki alkilsalisilik asit miktarının belirlenmesi gerektiği vurgulamışlardır [89].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu derlemede literatür verileri ışığında *P. lentiscus* türünün botanik özellikleri, etnofarmakolojik kullanımı, fitokimyasal içeriği ve farmakolojik kullanımı özetlenmeye çalışılmıştır. Tıbbi bitkiler, insan ve toplum sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. *Pistacia* türlerinin reçine, yaprak, meyve ve toprak üstü gibi farklı kısımları geleneksel olarak çok çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Ülkelerin geleneksel tıp sistemlerinde, *P. lentiscus* türü çok çeşitli hastalıkların tedavisinde yer almıştır. *P. lentiscus* türü terpenoitler, fenolik bileşikler, yağ asitleri ve steroller yönünden zengindir. Bu türle ilgili antioksidan, antimitojenik, antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar, antitümör, antikolinesteraz, nöroprotektif, hepatoprotektif, antiaterosklerotik, antidiyabetik, antiparaziter aktivite çalışmaları yanısıra gastrointestinal hastalıklar üzerindeki etkileri ve yara iyileştirici aktivitesi de araştırılmıştır. Sonuç olarak, *P. lentiscus*'un birçok geleneksel kullanımı çeşitli farmakolojik araştırmalar ile doğrulanmıştır. Yapılan araştırma sonucunda *P. lentiscus* türünün çeşitli farmasötik formlarda doğal kaynaklı ilaçların geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi için faydalı olabileceği fakat risk faktörlerini daha iyi aydınlatmak adına daha fazla prelinik ve klinik çalışmaya gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: S.P., D.D.O.; Tasarım: S.P., D.D.O.; Denetim: S.P., D.D.O.; Kaynaklar: S.P., D.D.O.; Malzemeler: -; Veri toplama ve/veya işleme: S.P., D.D.O.; Analiz ve/veya yorumlama: S.P., D.D.O.; Literatür taraması: S.P., D.D.O.; Makalenin yazılması: S.P., D.D.O.; Kritik inceleme: S.P., D.D.O.; Diğer: S.P., D.D.O.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bahmani, M., Saki, K., Asadbeygi, M., Adineh, A., Saberianpour, S., Rafieian-Kopaei, M., Bahmani, F., Bahmani, E. (2015). The effects of nutritional and medicinal mastic herb (*Pistacia atlantica*). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(1), 646-653.
2. Bozorgi, M., Memariani, Z., Mobli, M., Salehi Surmaghi, M.H., Shams-Ardekani, M.R., Rahimi, R. (2013). Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *The Scientific World Journal*, 1-33. [CrossRef]
3. Rauf, A., Al-Awthman, Y.S., Muhammad, N., Shah, M.M., Mitra, S., Emran, T.B., Bahattab, O., Mubarak, M.S. (2021). Pharmacological Investigation of Genus *Pistacia*. P.H.El-Shemy (Ed.), *Medicinal Plants from Nature* [Working Title]. IntechOpen. [CrossRef]
4. Rauf, A., Patel, S., Uddin, G., Siddiqui, B.S., Ahmad, B., Muhammad, N., Mabkhot, Y.N., Hadda, T.B. (2017). Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus *Pistacia*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 86, 393-404. [CrossRef]
5. Mahjoub, F., Akhavan Rezayat, K., Yousefi, M., Mohebbi, M., Salari, R. (2018). *Pistacia atlantica* Desf. A review of its traditional uses, phytochemicals and pharmacology. *Journal of Medicine and Life*, 11(3), 180-186. [CrossRef]
6. TÜBİVES. Türkiye Bitkileri Veri Servisi. Web Sitesi. From http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=hizli_ara. Erişim Tarihi: 27.02.2022.
7. Ahmed, Z.B., Yousfi, M., Viaene, J., Dejaegher, B., Demeyer, K., Vander Heyden, Y. (2021). Four *Pistacia atlantica* subspecies (*atlantica*, *cabulica*, *kurdica* and *mutica*): A review of their botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113329. [CrossRef]
8. Milia, E., Bullitta, S.M., Mastandrea, G., Szotáková, B., Schoubben, A., Langhansová, L., Quartu, M., Bortone, A., Eick, S. (2021). Leaves and Fruits Preparations of *Pistacia lentiscus* L.: A Review on the Ethnopharmacological Uses and Implications in Inflammation and Infection. *Antibiotics (Basel)*, 10(4), 425. [CrossRef]
9. Tanker, N., Koyuncu, M., Coşkun, M. (2007). *Farmasötik Botanik*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 265-266.
10. Pachi, V.K., Mikropoulou, E.V., Gkiouvetidis, P., Sifakas, K., Argyropoulou, A., Angelis, A., Mitakou, S., Halabalaki, M. (2020). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. *chia*, Anacardiaceae): A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 254, 112485. [CrossRef]
11. Fernandez, A., Camacho, A., Fernandez, C., Altarejos, J., Pérez, P. (2000). Composition of the essential oils from galls and aerial parts of *Pistacia lentiscus* L. *Journal of Essential Oil Research*, 12(1), 19-23. [CrossRef]
12. Congiu, R., Falconieri, D., Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S. (2002). Extraction and isolation of *Pistacia lentiscus* L. essential oil by supercritical CO₂. *Flavour and Fragrance Journal*, 17(4), 239-244. [CrossRef]

13. Duru, M.E., Cakir, A., Kordali, S., Zengin, H., Harmandar, M., Izumi, S., Hirata, T. (2003). Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species. *Fitoterapia*, 74(1-2), 170–176. [\[CrossRef\]](#)
14. Zrira, S., Elamrani, A., Benjlali, B. (2003). Chemical composition of the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from Morocco-a seasonal variation. *Flavour and Fragrance Journal*, 18(6), 475-480. [\[CrossRef\]](#)
15. Assimopoulou, A.N., Papageorgiou, V.P. (2005). GC-MS analysis of penta- and tetra-cyclic triterpenes from resins of *Pistacia* species. Part I. *Pistacia lentiscus* var. *chia*. *Biomedical Chromatography*, 19(4), 285–311. [\[CrossRef\]](#)
16. Benyoussef, E. H., Charchari, S., Nacer-Bey, N., Yahiaoui, N., Chakou, A., Bellatreche, M. (2005). The essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from Algeria. *Journal of Essential Oil Research*, 17(6), 642-644. [\[CrossRef\]](#)
17. Koutsoudaki, C., Krsek, M., Rodger, A. (2005). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* var. *chia*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(20), 7681–7685. [\[CrossRef\]](#)
18. Dob, T., Dahmane, D., Chelghoum, C. (2006). Chemical composition of the essential oils of *Pistacia lentiscus* L. from Algeria. *Journal of Essential Oil Research*, 18(3), 335-338. [\[CrossRef\]](#)
19. Chryssavgi, G., Vassiliki, P., Athanasios, M., Kibouris, T., Michael, K. (2008). Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food Chemistry*, 107(3), 1120-1130. [\[CrossRef\]](#)
20. Mecherara-Idjeri, S., Hassani, A., Castola, V., Casanova, J. (2008). Composition and chemical variability of the essential oil from *Pistacia lentiscus* L. growing wild in Algeria part I: leaf oil. *Journal of Essential Oil Research*, 20(1), 32-38. [\[CrossRef\]](#)
21. Paraschos, S., Magiatis, P., Gousia, P., Economou, V., Sakkas, H., Papadopoulou, C., Skaltsounis, A.L. (2011). Chemical investigation and antimicrobial properties of mastic water and its major constituents. *Food Chemistry*, 129(3), 907-911. [\[CrossRef\]](#)
22. Roitman, J. N., Merrill, G. B., Beck, J. J. (2011). Survey of ex situ fruit and leaf volatiles from several *Pistacia* cultivars grown in California. *Journal of The Science of Food and Agriculture*, 91(5), 934–942. [\[CrossRef\]](#)
23. Kawashty, S. A., Mosharrafa, S. A., El-Gibali, M., Saleh, N. A. (2000). The flavonoids of four *Pistacia* species in Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology*, 28(9), 915–917. [\[CrossRef\]](#)
24. Romani, A., Pinelli, P., Galardi, C., Mulinacci, N., Tattini, M. (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus* L. *Phytochemical Analysis*, 13(2), 79–86. [\[CrossRef\]](#)
25. Abdelwahed, A., Bouhlel, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P., Steiman, R., Mariotte, A.M., Ghedira, K., Laporte, F., Dijoux-Franca, M.G., Chekir-Ghedira, L. (2007). Study of antimutagenic and antioxidant activities of gallic acid and 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*. Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-Biological Interactions*, 165(1), 1–13. [\[CrossRef\]](#)

26. Longo, L., Scardino, A., Vasapollo, G. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 8(3), 360-364. [\[CrossRef\]](#)
27. Bhouri, W., Derbel, S., Skandrani, I., Boubaker, J., Bouhlel, I., Sghaier, M.B., Kilani, S., Mariotte, A.M., Dijoux-Franca, M.G., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L. (2010). Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activities of the digallic acid isolated from *Pistacia lentiscus* fruits. *Toxicology In Vitro*, 24(2), 509–515. [\[CrossRef\]](#)
28. Benhammou, N., Bekkara, F. A., Panovska, T. K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(2), 022-028.
29. Sakagami, H., Kishino, K., Kobayashi, M., Hashimoto, K., Iida, S., Shimetani, A., Nakamura, Y., Takahashi, K., Ikarashi, T., Fukamachi, H., Satoh, K., Nakashima, H., Shimizu, T., Takeda, K., Watanabe, S., Nakamura, W. (2009). Selective antibacterial and apoptosis-modulating activities of mastic. *In vivo*, 23(2), 215–223.
30. Remila, S., Atmani-Kilani, D., Delemasure, S., Connat, J. L., Azib, L., Richard, T., Atmani, D. (2015). Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(3), 274-286. [\[CrossRef\]](#)
31. Bouyahya, A., Assemian, I. C. C., Mouzount, H., Bourais, I., Et-Touys, A., Fellah, H., Bakri, Y. (2019). Could volatile compounds from leaves and fruits of *Pistacia lentiscus* constitute a novel source of anticancer, antioxidant, antiparasitic and antibacterial drugs? *Industrial Crops and Products*, 128, 62-69. [\[CrossRef\]](#)
32. Boucheffa, S., Sobhi, W., Attoui, A., Selli, S., Kelebek, H., Semmeq, A., Benguerba, Y. (2021). Effect of the main constituents of *Pistacia lentiscus* leaves against the DPPH radical and xanthine oxidase: experimental and theoretical study. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 1–15. Advance online publication. [\[CrossRef\]](#)
33. Barbouchi, M., Elamrani, K., El Idrissi, M., Choukrad, M. (2021). Lentisk (*Pistacia lentiscus* L.) a Renewable Source of Pure Shikimic Acid and its Antioxidant Activity. *Current Bioactive Compounds*, 16(2), 145-150. [\[CrossRef\]](#)
34. Douissa, F.B., Hayder, N., Chekir-Ghedira, L., Hammami, M., Ghedira, K., Mariotte, A.M., Dijoux-Franca, M.G. (2005). New study of the essential oil from leaves of *Pistacia lentiscus* L. (Anacardiaceae) from Tunisia. *Flavour and Fragrance Journal*, 20(4), 410-414. [\[CrossRef\]](#)
35. Hayder, N., Ben Ammar, R., Abdelwahed, A., Kilani, S., Mahmoud, A., Ben Chibani, J., Mariotte, A-M., Ghedira, K., Dijoux-Franca, M-G., Chekir-Ghedira, L. (2005). Antibacterial and antimutagenic activity of extracts and essential oil from (Tunisian) *Pistacia lentiscus*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 87(4), 567-573. [\[CrossRef\]](#)
36. Marone, P., Bono, L., Leone, E., Bona, S., Carretto, E., Perversi, L. (2001). Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*. *Journal of Chemotherapy*, 13(6), 611–614. [\[CrossRef\]](#)
37. Dabos, K.J., Sfika, E., Vlatta, L.J., Giannikopoulos, G. (2010). The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine*, 17(3-4), 296–299. [\[CrossRef\]](#)

38. Mharti, F.Z., Lyoussi, B., Abdellaoui, A. (2011). Antibacterial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* used in Moroccan folkloric medicine. *Natural Product Communications*, 6(10), 1505–1506.
39. Bouslama, L., Benzekri, R., Nsaibia, S., Papetti, A., Limam, F. (2020). Identification of an antiviral compound isolated from *Pistacia lentiscus*. *Archives of Microbiology*, 202(9), 2569–2578. [\[CrossRef\]](#)
40. Milia, E., Usai, M., Szotáková, B., Elstnerová, M., Králová, V., D'hallewin, G., Spissu, Y., Barberis, A., Marchetti, M., Bortone, A., Campanella, V., Mastandrea, G., Langhansová, L., Eick, S. (2020). The Pharmaceutical Ability of *Pistacia lentiscus* L. Leaves Essential Oil Against Periodontal Bacteria and *Candida* sp. and Its Anti-Inflammatory Potential. *Antibiotics (Basel)*, 9(6), 281. [\[CrossRef\]](#)
41. Dhieb, C., Trabelsi, H., Boukhchina, S., Sadfi-Zouaoui, N. (2021). Evaluation of Antifungal and Antibacterial Activities of Tunisian Lentisc (*Pistacia lentiscus* L.) Fruit Oil. *Journal of Food and Nutrition Research*, 9(4), 177-181. [\[CrossRef\]](#)
42. Alhadad, A. O., Elmhdwi, M. F., Salem, G. S., Elshareef, S. M. (2021). Evaluation the in vitro antibacterial activity of acetone leaf extracts from *Pistacia lentiscus* against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medicinal Plants*, 9(4), 100-105.
43. Kaliora, A.C., Stathopoulou, M.G., Triantafyllidis, J.K., Dedoussis, G.V., Andrikopoulos, N.K. (2007). Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 13(5), 748–753.
44. Loizou, S., Paraschos, S., Mitakou, S., Chrousos, G.P., Lekakis, I., Moutsatsou, P. (2009). Chios mastic gum extract and isolated phytosterol tirucallol exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Experimental Biology and Medicine*, 234(5), 553–561.
45. Triantafyllou, A., Bikineyeva, A., Dikalova, A., Nazarewicz, R., Lerakis, S., Dikalov, S. (2011). Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress. *Nutrition Journal*, 10, 64. [\[CrossRef\]](#)
46. Maxia, A., Sanna, C., Frau, M.A., Piras, A., Karchuli, M.S., Kasture, V. (2011). Anti-inflammatory activity of *Pistacia lentiscus* essential oil: involvement of IL-6 and TNF-alpha. *Natural Product Communications*, 6(10), 1543–1544.
47. Gioxari, A., Kaliora, A.C., Papalois, A., Agrogiannis, G., Triantafyllidis, J.K., Andrikopoulos, N.K. (2011). *Pistacia lentiscus* resin regulates intestinal damage and inflammation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Journal of Medicinal Food*, 14(11), 1403–1411. [\[CrossRef\]](#)
48. Santarsiero, A., Onzo, A., Pascale, R., Acquavia, M.A., Coviello, M., Convertini, P., Todisco, S., Marsico, M., Pifano, C., Iannece, P., Gaeta, C., D'Angelo, S., Padula, M.C., Bianco, G., Infantino, V., Martelli, G. (2020). *Pistacia lentiscus* Hydrosol: Untargeted Metabolomic Analysis and Anti-Inflammatory Activity Mediated by NF- κ B and the Citrate Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 4264815. [\[CrossRef\]](#)

49. Boutemine, I.M., Amri, M., Dorgham, K., Amir, Z.C., Benazzouz, S., Ameer, F., Layaida, K., Yssel, H., Touil-Boukoffa, C. (2021). Beneficial role of *Pistacia lentiscus* aqueous extract in experimental colitis: anti-inflammatory and potential therapeutic effects. *Inflammopharmacology*, 29(4), 1225–1239. [\[CrossRef\]](#)
50. Liu, W., Gao, J., Li, M., Aisa, H.A., Yuan, T. (2021). Tirucallane triterpenoids from the mastic (*Pistacia lentiscus*) and their anti-inflammatory and cytotoxic activities. *Phytochemistry*, 182, 112596. [\[CrossRef\]](#)
51. Dabos, K.J., Sfika, E., Vlatta, L.J., Frantzi, D., Amygdalos, G.I., Giannikopoulos, G. (2010). Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 205–209. [\[CrossRef\]](#)
52. Rahimi, R., Baghaei, A., Baeri, M., Amin, G., Shams-Ardekani, M.R., Khanavi, M., Abdollahi, M. (2013). Promising effect of Magliasa, a traditional Iranian formula, on experimental colitis on the basis of biochemical and cellular findings. *World Journal of Gastroenterology*, 19(12), 1901–1911. [\[CrossRef\]](#)
53. Naouar, M.S., Mekki, L.Z., Charfi, L., Boubaker, J., Filali, A. (2016). Preventive and curative effect of *Pistacia lentiscus* oil in experimental colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 577–583. [\[CrossRef\]](#)
54. Rostamani, H.R., Semnani, S., Yousefi, M. (2021). Persian traditional medicine in treatment of ulcerative colitis: A case report. *Research Journal of Pharmacognosy*, 8(1), 1-6. [\[CrossRef\]](#)
55. Barimani, S., Nimrouzi, M., Ebrahimi Daryani, N., Karimi, M., Heydari, S.T., Ebadiani, M., Hatami, K., Fallahzadeh, E. (2021). The Efficacy of a Persian Medicine Formulation on Adult Functional Constipation: A Double-Blinded Clinical Trial. *Shiraz E-Medical Journal*, 22(4). [\[CrossRef\]](#)
56. Kakagia, D., Papalois, A., Lambropoulou, M., Papachristou, F., Trypsiannis, G., Anagnostopoulos, C., Pitiakoudis, M., Tsaroucha, A. (2020). The Use of *Pistacia lentiscus chia* Resin Versus Omeprazole in Protecting Male Rats Peptic Mucosa Against Cold Restraint Stress. *Journal of Critical Care Medicine (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures)*, 6(2), 100–110. [\[CrossRef\]](#)
57. Janakat, S., Al-Merie, H. (2002). Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of Ethnopharmacology*, 83(1-2), 135–138. [\[CrossRef\]](#)
58. Maameri, Z., Djerrou, Z., Halmi, S., Djaalab, H., Riachi, F., Hamdipacha, Y. (2015). Evaluation of Hepatoprotective Effect of *Pistacia lentiscus* L. Fatty Oil in Rats Intoxicated by Carbon Tetrachloride. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(2), 251-254.
59. Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H., Bomzon, A. (2005). The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 198–204. [\[CrossRef\]](#)
60. Mehenni, C., Atmani-Kilani, D., Dumarçay, S., Perrin, D., Gérardin, P., Atmani, D. (2016). Hepatoprotective and antidiabetic effects of *Pistacia lentiscus* leaf and fruit extracts. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(3), 653-669. [\[CrossRef\]](#)

61. Rehman, M.S.U., Kamran, S.H., Ahmad, M., Akhtar, U. (2015). Anti-diabetic activity of crude *Pistacia lentiscus* in alloxan-induced diabetes in rats. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 10(3), 543-547. [\[CrossRef\]](#)
62. Vuorinen, A., Seibert, J., Papageorgiou, V.P., Rollinger, J.M., Odermatt, A., Schuster, D., Assimopoulou, A.N. (2015). *Pistacia lentiscus* Oleoresin: Virtual Screening and Identification of Masticadienonic and Isomasticadienonic Acids as Inhibitors of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1. *Planta Medica*, 81(6), 525–532. [\[CrossRef\]](#)
63. Ammari, M., Othman, H., Hajri, A., Sakly, M., Abdelmelek, H. (2018). *Pistacia lentiscus* oil attenuates memory dysfunction and decreases levels of biomarkers of oxidative stress induced by lipopolysaccharide in rats. *Brain Research Bulletin*, 140, 140–147. [\[CrossRef\]](#)
64. Dedoussis, G.V., Kaliora, A.C., Psarras, S., Chiou, A., Mylona, A., Papadopoulos, N.G., Andrikopoulos, N. K. (2004). Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis*, 174(2), 293-303. [\[CrossRef\]](#)
65. Djerrou Z. (2014). Anti-hypercholesterolemic effect of *Pistacia lentiscus* fatty oil in egg yolk-fed rabbits: a comparative study with simvastatin. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(8), 561–566. [\[CrossRef\]](#)
66. Triantafyllou, A., Chaviaras, N., Sergeantanis, T.N., Protopapa, E., Tsaknis, J. (2007). Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(1), 43–49. [\[CrossRef\]](#)
67. Azaizeh, H., Halahleh, F., Abbas, N., Markovics, A., Muklada, H., Ungar, E.D., Landau, S.Y. (2013). Polyphenols from *Pistacia lentiscus* and *Phillyrea latifolia* impair the exsheathment of gastro-intestinal nematode larvae. *Veterinary Parasitology*, 191(1-2), 44–50. [\[CrossRef\]](#)
68. Ezz Eldin, H.M., Badawy, A.F. (2015). *In vitro* anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Pistacia lentiscus* mastic and *Ocimum basilicum* essential oil. *Journal of Parasitic Diseases*, 39(3), 465–473. [\[CrossRef\]](#)
69. Saric, T., Rogosic, J., Zupan, I., Beck, R., Bosnic, S., Sikic, Z., Skobic, D., Tkalcic, S. (2015). Anthelmintic effect of three tannin-rich Mediterranean shrubs in naturally infected sheep. *Small Ruminant Research*, 123(1), 179-182. [\[CrossRef\]](#)
70. Maaroufi, Z., Cojean, S., Loiseau, P.M., Yahyaoui, M., Agnely, F., Abderraba, M., Mekhloufi, G. (2021). *In vitro* antileishmanial potentialities of essential oils from *Citrus limon* and *Pistacia lentiscus* harvested in Tunisia. *Parasitology Research*, 120(4), 1455–1469. [\[CrossRef\]](#)
71. Oliveira, M., Lima, C.S., Ketavong, S., Llorent-Martínez, E.J., Hoste, H., Custódio, L. (2021). Disclosing the bioactive metabolites involved in the *in vitro* anthelmintic effects of salt-tolerant plants through a combined approach using PVPP and HPLC-ESI-MSn. *Scientific Reports*, 11(1), 1-17. [\[CrossRef\]](#)
72. Kaliora, A.C., Stathopoulou, M.G., Triantafyllidis, J.K., Dedoussis, G.V., Andrikopoulos, N.K. (2007). Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with mastic. *World Journal of Gastroenterology*, 13(45), 6031–6036.
73. He, M.L., Chen, W.W., Zhang, P.J., Jiang, A.L., Fan, W., Yuan, H.Q., Liu, W.W., Zhang, J.Y. (2007). Gum mastic increases maspin expression in prostate cancer cells. *Acta pharmacologica Sinica*, 28(4), 567–572. [\[CrossRef\]](#)

74. He, M.L., Li, A., Xu, C.S., Wang, S.L., Zhang, M.J., Gu, H., Yang, Y.Q., Tao, H.H. (2007). Mechanisms of antiprostata cancer by gum mastic: NF-kappaB signal as target. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28(3), 446–452. [\[CrossRef\]](#)
75. Dimas, K., Hatziantoniou, S., Wyche, J. H., Pantazis, P. (2009). A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumor xenografts in immunodeficient mice. *In vivo*, 23(1), 63–68.
76. Magkouta, S., Stathopoulos, G.T., Psallidas, I., Papapetropoulos, A., Kolisis, F.N., Roussos, C., Loutrari, H. (2009). Protective effects of mastic oil from *Pistacia lentiscus* variation *chia* against experimental growth of lewis lung carcinoma. *Nutrition and Cancer*, 61(5), 640–648. [\[CrossRef\]](#)
77. Doi, K., Wei, M., Kitano, M., Uematsu, N., Inoue, M., Wanibuchi, H. (2009). Enhancement of preneoplastic lesion yield by Chios Mastic Gum in a rat liver medium-term carcinogenesis bioassay. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 234(1), 135–142. [\[CrossRef\]](#)
78. Abidi, A., Aissani, N., Sebai, H., Serairi, R., Kourda, N., Ben Khamsa, S. (2017). Protective Effect of *Pistacia lentiscus* Oil Against Bleomycin-Induced Lung Fibrosis and Oxidative Stress in Rat. *Nutrition and Cancer*, 69(3), 490–497. [\[CrossRef\]](#)
79. Xanthis, V., Fitsiou, E., Voulgaridou, G.P., Bogadakis, A., Chlichlia, K., Galanis, A., Pappa, A. (2021). Antioxidant and Cytoprotective Potential of the Essential Oil *Pistacia lentiscus* var. *chia* and Its Major Components Myrcene and α -Pinene. *Antioxidants (Basel)*, 10(1), 127. [\[CrossRef\]](#)
80. Benamar, H., Rached, W., Derdour, A., Marouf, A. (2010). Screening of Algerian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of Biological Sciences*, 10(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
81. Djerrou, Z., Maameri, Z., Hamdi-Pacha, Y., Serakta, M., Riachi, F., Djaalab, H., Boukeloua, A. (2010). Effect of virgin fatty oil of *Pistacia lentiscus* on experimental burn wound's healing in rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM*, 7(3), 258–263. [\[CrossRef\]](#)
82. Khedir, S.B., Bardaa, S., Chabchoub, N., Moalla, D., Sahnoun, Z., Rebai, T. (2017). The healing effect of *Pistacia lentiscus* fruit oil on laser burn. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1407–1414. [\[CrossRef\]](#)
83. Mezni, F., Miled, K., Khaldi, A., Larbi Khouja, M., Boubaker, S., Maaroufi, A. (2020). Wound healing effect of *Pistacia lentiscus* L. seed oil: confirmation of its uses in Mediterranean traditional medicine. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 19(3), 314-320.
84. Hemida, H., Doukani, K., Zitouni, A., Miloud, B., Beggar, H., Bouhenni, H. (2021). Assessment of wound healing activity of ethanolic extracts of *Pistacia lentiscus* L. leaves and *Quercus ilex* L. bark in full thickness skin excision in rats. *Advances in Traditional Medicine*, 1-9. [\[CrossRef\]](#)
85. Kishimoto, R., Kato, N., Koike, M., Iwashita, N., Takagi, Y., Fukuyama, T. (2021). Topical treatment with mastic (resin from *Pistacia lentiscus*) elicits anti-inflammatory and anti-pruritic responses by modulating keratinocyte activation in a mouse model of allergic dermatitis. *Phytomedicine*, 91, 153679. [\[CrossRef\]](#)

86. Elloumi, W., Mahmoudi, A., Ortiz, S., Boutefnouchet, S., Chamkha, M., Sayadi, S. (2022). Wound healing potential of quercetin-3-*O*-rhamnoside and myricetin-3-*O*-rhamnoside isolated from *Pistacia lentiscus* distilled leaves in rats model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112574. [\[CrossRef\]](#)
87. Pepe, A.E., Lelovas, P., Pachi, V.K., Halabalaki, M., Galanos, A., Mikou, P., Poutos, D.P., Papadomichelakis, G., Kourkoulis, S., Pasiou, E., Mitakou, S., Karatzas, T., Triantafyllou, A., Dontas, I.A. (2021). Chios Mastic Gum Consumption Has a Protective Effect on Ovariectomy-Induced Bone Loss in Rats. *Preventive Nutrition and Food Science*, 26(2), 166–176. [\[CrossRef\]](#)
88. Djerrou, Z., Djaalab, H., Riachi, F., Serakta, M., Chettoum, A., Maameri, Z., Boutobza, B., Hamdi-Pacha, Y. (2013). Irritancy potential and sub acute dermal toxicity study of *Pistacia lentiscus* fatty oil as a topical traditional remedy. *African journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 10(3), 480–489. [\[CrossRef\]](#)
89. Benalia, N., Boumechhour, A., Ortiz, S., Echague, C. A., Rose, T., Fiebich, B. L., Chemat, S., Michel, S., Deguin, B., Dahamna, S., Boutefnouchet, S. (2021). Identification of alkylsalicylic acids in Lentisk oil (*Pistacia lentiscus* L.) and viability assay on Human Normal Dermal Fibroblasts. *Oilseeds and Fats, Crops and Lipids*, 28, 22. [\[CrossRef\]](#)