

ΒΡΑΧΕΙΑ ΟΜΙΛΙΑ

Μαστίχα Χίου – Εναλλακτικές Θεραπείες

Μαστίχα Χίου – Εναλλακτικές Θεραπείες

Χρήστος Ζαβός

Γαστρεντερολόγος – Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

Εισαγωγή

Η μαστίχα είναι το προϊόν του μαστιχοφόρου σχίνου (*Pistacia lentiscus* L. var. *chia*) ο οποίος φύεται και ευδοκμεί αποκλειστικά στη Νότια Χίο. Εκκρίνεται εν είδη δακρύων από τον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά, μέσω προκλήσεως επιφανειακών τομών από αιχμηρά όργανα. Η φρέσκια ρητίνη, μετά ολιγοήμερη παραμονή της κάτω από τον θάμνο, στερεοποιείται υπό την επίδραση των καλοκαιρινών καιρικών συνθηκών (έντονη ηλιοφάνεια και ξηρασία) που επικρατούν στη περιοχή. Ακολούθως, το στερεοποιημένο προϊόν συλλέγεται και αποκαθαίρεται από τους μαστιχοπαραγωγούς.

Ενώ σχίνοι υφίστανται σε όλη τη Μεσόγειο, το παράδοξο ότι μόνο στη νότια Χίο καλλιεργούνται συστηματικά και παράγουν μαστίχα πιθανόν να οφείλεται σε τρεις παράγοντες: το ιδιαίτερο μικροκλίμα της περιοχής, ο ευγονισμός, και η καλή διαχείριση ήδη από τους αρχαίους Χιώτες, που συστηματοποίησαν την καλλιέργεια των σχίνων, τυποποίησαν το προϊόν και το επέβαλαν στην αγορά.

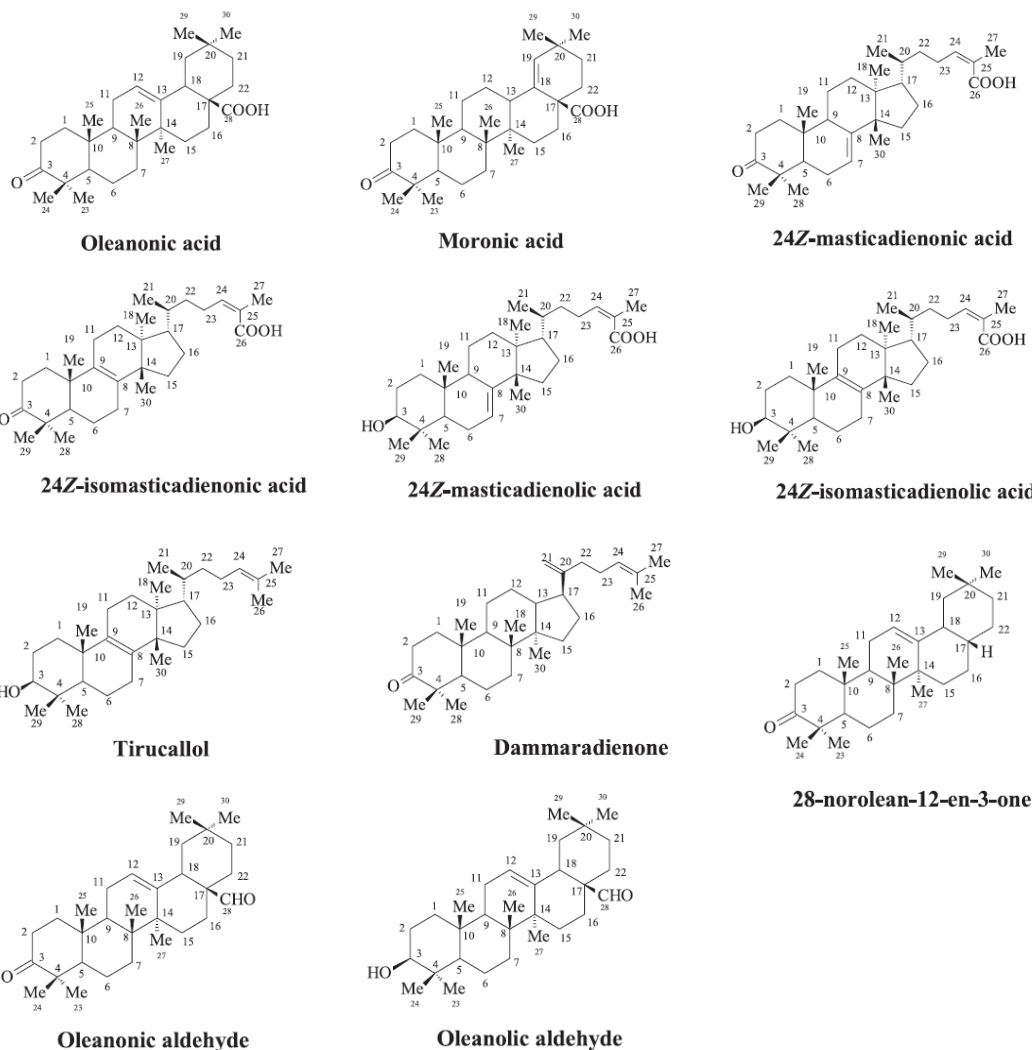
Από τον 1^ο έως τον 7^ο μ.Χ. αιώνα, η μαστίχα χρησιμοποιούνταν από τους πρακτικούς γιατρούς και βοτανολόγους κυρίως για τη θεραπεία γαστρικών διαταραχών. Στην αντίληψη των ανθρώπων της εποχής εκείνης, η χρήση της μαστίχας συντελούσε στην ομαλή λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος. Ειδικότερα, αρχαίοι Έλληνες ιατροί (σύμφωνα με πηγές των Ιπποκράτη, Διοσκουρίδη, Θεόφραστου, Γαληνού) αναφέρουν την χρήση της μαστίχας για—ανακούφιση από τους οξείς επιγαστρικούς πόνους και τη δυσπεψία.

Σύσταση μαστίχας Χίου

Ενώ η ακριβής σύνθεση της μαστίχας Χίου δεν είναι πλήρως ταυτοποιηθεί, έχει βρεθεί ότι περιέχει: φυσικό πολυμερές, πτητικά και αρωματικά συστατικά που συνθέτουν το αιθέριο έλαιο (μαστιχέλαιο), τερπενικά οξέα, φυτοστερόλες, πολυφαινικά μόρια και μεγάλο αριθμό άλλων δραστικών ουσιών.¹

Στα πλαίσια της συνολικότερης μελέτης της χημικής σύστασης και της φαρμακευτικής δράσης της μαστίχας, διερευνήθηκε το χημικό προφίλ της (εκχύλιση-κλασμάτωση-απομόνωση συστατικών), εξετάστηκαν πιθανές βιολογικές δράσεις της με έμφαση την αντιμικροβιακή δράση της έναντι του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), έγιναν δε και επιπρόσθετες συγκριτικές αναλύσεις μεταξύ του κολοφώνιου και της μαστίχας, διαφορετικών δειγμάτων μαστιχελαίου, και δειγμάτων μαστιχόνερου συλλεχθέντων από διαφορετικά σημεία ή χρόνους της διαδικασίας απόσταξης.

Μετά την εκχύλιση και την απομάκρυνση του πολυμερούς πολυ-β-μυρκενίου, που παρεμποδίζει τη διαλυτότητα και το χειρισμό της ρητίνης, το ολικό εκχύλισμα της μαστίχας διαχωρίστηκε σε όξινο και ουδέτερο κλάσμα, από τα οποία απομονώθηκαν 6 τριτερπενικά οξέα και 10 ουδέτερα τριτερπένια, εκ των οποίων **και** ένα νέο φυσικό προϊόν (ισομαστιχαδιενονάλη) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Τριτερπενικές χημικές ενώσεις που ταυτοποιήθηκαν στη χημική σύνθεση της μαστίχας Χίου

Οι ενώσεις σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο αιθέριο έλαιο της μαστίχας Χίου περιλαμβάνουν: α-πινένιο, β-πινένιο, β-μυρκένιο, λεμονένιο, β-καρυοφυλλένιο, και αραβινο-γαλακτάνες (AGPs πρωτεΐνες).

Συνοπτικά, φαίνεται ότι το αιθέριο έλαιο και η μαστίχα Χίου αποτελούν φυσικά αντιβιοτικά, η δε τρέχουσα έρευνα υποδηλώνει ότι πιθανόν να έχουν θεραπευτικές ιδιότητες (αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, ηπατοπροστατευτικές).

Μαστίχα Χίου και *H. pylori*

Τα σχήματα εκρίζωσης του *H. pylori* με θεραπευτικά σχήματα αντιβιοτικών έχουν αποδειχθεί αρκούντως αποτελεσματικά. Εντούτοις, υφίστανται προβλήματα συμμόρφωσης των ασθενών και ανάπτυξης αντοχής του βακτηρίου στα χορηγούμενα αντιβιοτικά (κυρίως στην κλαριθρομυκίνη) απαιτώντας έρευνα εφαρμογής νέων στρατηγικών θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη.

Η πρώτη αναφορά της αντιβακτηριδιακής ιδιότητας της μαστίχας Χίου *in vitro* στο *H. pylori* δημοσιεύθηκε το 1998 στο *New England Journal of Medicine*, από τους Huwez και συν.² οι οποίοι αναφέρουν ότι η μαστίχα Χίου δυνατόν να αποτελέσει φθηνή εναλλακτική θεραπεία έναντι της *H. pylori* λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ακολούθησε επιπλέον *in vitro* μελέτη³ που έδειξε ότι η μαστίχα Χίου σε συγκεντρώσεις 125 μg/mL και 500 μg/mL εξουδετέρωσε το 50% και 90% των στελεχών του *H. pylori*, αντίστοιχα.

Σε νεότερη *in vivo* πειραματική μελέτη⁴ παρατηρήθηκε ότι η μονοθεραπεία με μαστίχα Χίου δεν είναι ικανή να εκριζώσει το στέλεχος SS1 του *H. pylori*. Συγκεκριμένα ενοφθαλμίσθηκε το βακτήριο σε επίμυες ενδογαστρικά και 4 εβδομάδες μετά χορηγήθηκε είτε τριπλή αγωγή εκρίζωσης (μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη, ομεπραζόλη για 7 ημέρες), είτε μαστίχα Χίου (δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες), σε δόσεις αντίστοιχες με τον άνθρωπο. Οι επίμυες θανατώθηκαν είτε αμέσως μετά είτε 1 μήνα μετά την αγωγή εκρίζωσης και έγινε γαστρική καλλιέργεια για *H. pylori*. Ενώ το τριπλό σχήμα με τα αντιβιοτικά πέτυχε εκρίζωση του *H. pylori* στους 19/20 επίμυες, αντίθετα παρατηρήθηκε απουσία εκρίζωσης του *H. pylori* στους 18 επίμυες που έλαβαν μαστίχα Χίου και δεν μειώθηκε το γαστρικό βακτηριακό φορτίο.

Σε επόμενη πρόδρομη μελέτη⁵ που αφορούσε 9 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη χωρίς γαστροδωδεκαδακτυλικές εξελκώσεις, χορηγήθηκε μαστίχα Χίου 1 g τέσσερις φορές ημερησίως για 14 ημέρες. Σε όλους τους ασθενείς έγινε δοκιμασία ουρίας αναπνοής πριν, την 15^η ημέρα, και 5 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Από τους 8 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ουδείς πέτυχε εκρίζωση του βακτηρίου. Κατά συνέπεια, ενώ η μαστίχα Χίου έχει βακτηριοκτόνες ιδιότητες *in vitro*, εντούτοις δεν εδείχθη ότι από μόνη της εξασκεί θεραπευτική επίδραση στην *H. pylori* λοίμωξη *in vivo*.

Εντούτοις, επισημαίνεται ότι, οι ανεπιτυχείς αυτές μελέτες σε επίμυες και ανθρώπους έκαναν χρήση ακατέργαστης μαστίχας που περιείχε υψηλή περιεκτικότητα (30%) ενός αδιάλυτου και κολλώδους πολυμερούς (poly-β-myrcene) που πιθανόν οδήγησε σε μείωση της απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας των δραστικών συστατικών της μαστίχας. Με σκοπό την παράκαμψη του αναφερόμενου προβλήματος, σε σχετική μελέτη παρασκευάστηκε εκχύλισμα μαστίχας Χίου χωρίς πολυμερές (TMEWP) και ελέγχθηκε η δραστηριότητά του έναντι του *H. pylori* σε επίμυες που μολύνθηκαν με *H. pylori* SS1 στέλεχος.¹ Επιπλέον, έγινε *in vitro* έλεγχος ώστε να καθορισθούν τα πιο δραστικά συστατικά της μαστίχας Χίου έναντι του *H. pylori*. Στον *in vitro* έλεγχο, διαχωρίσθηκε το πολυμερές TMEWP σε όξινο και ουδέτερο κλάσμα και μελετήθηκαν με ειδικές τεχνικές τα συστατικά κάθε κλάσματος. Έπειτα από χρωματογραφικό διαχωρισμό, το όξινο κλάσμα περιείχε κύρια τριτερπενικά οξέα (Εικόνα 1), ενώ το ουδέτερο κλάσμα έδωσε αρκετές τριτερπενικές βάσεις και αλδεΐδες. Ο έλεγχος της αντιμικροβιακής δράσης των συστατικών αυτών σε 11 στελέχη *H. pylori* έδειξε σημαντική δράση του όξινου κλάσματος (MBC 0.136 mg/mL) και του ισομαστιχαδιενολικού οξέος (MBC 0.202 mg/mL) έναντι του *H. pylori*, ενώ το *in vivo* πείραμα που έγινε με χορήγηση ολικού εκχυλίσματος στους επίμυες, έδειξε σημαντική μείωση (κατά 30 φορές) του αριθμού των αποικιών του *H. pylori* που είχε ενοφθαλμισθεί. Εντούτοις, δεν προέκυψε ιδιαίτερη σημαντική μείωση της γαστρίτιδας, πιθανόν λόγω της μικρής διάρκειας της μελέτης (3 μήνες). Συνεπώς, η χορήγηση TMEWP δυνατόν να μειώνει σημαντικά τον αποικισμό του *H. pylori*, τα δε κύρια τριτερπενικά οξέα του όξινου κλάσματος διαθέτουν ισχυρότερες αντιμικροβιακές ιδιότητες.

Πρόσφατη κλινική μελέτη από τη Χίο⁶ περιέλαβε 52 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη που έλαβαν κεκαθαρμένη μαστίχα 350 mg τρεις φορές ημερησίως για 14 ημέρες (ομάδα Α), 1,05 g τρεις φορές ημερησίως για 14 ημέρες (Ομάδα Β), παντοπραζόλη 20 mg δύο φορές ημερησίως και 350 mg μαστίχας τρεις φορές ημερησίως για 14 ημέρες (Ομάδα C), ή το κλασικό σχήμα εκρίζωσης (παντοπραζόλη, αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη) για 10 ημέρες (ομάδα D). Η μελέτη έδειξε ότι επετεύχθη εκρίζωση του *H. pylori* σε 4/13 ασθενείς της ομάδας Α, 5/13 ασθενείς της ομάδας Β, 0/13 ασθενείς της ομάδας C, και 10/13 ασθενείς της ομάδας D. Ενώ το κλασικό τριπλό σχήμα υπερείχε, εντούτοις, εδείχθη ότι η μαστίχα Χίου διαθέτει βακτηριοκτόνες ιδιότητες έναντι του *H. pylori* *in vivo*. Οι συγγραφείς συνέστησαν χορήγηση μαστίχας Χίου σε υψηλή δόση για εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς που αρνούνται να λάβουν ή αντιμετωπίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την αγωγή εκρίζωσης με αντιβιοτικά. Η κλινική μας εμπειρία επισημαίνει ότι μόνο η συγχορήγηση μαστίχας Χίου και κλασικού τριπλού θεραπευτικού σχήματος προσθέτει κλινικά οφέλη έναντι των *H. pylori*-σχετιζόμενων γαστρικών παθολογιών.⁷

Ο τρόπος με τον οποίο η μαστίχα Χίου δρα έναντι του *H. pylori* μελετήθηκε σε μοριακό επίπεδο από τους Kottakis και συν.⁸ Οι κύριοι αντιγονικοί παράγοντες του *H. pylori* είναι: 3, η κυτταροτοξίνη VacA, η κυτταροτοξίνη CagA, και η ενεργοποιούσα τα ουδετερόφιλα πρωτεΐνη (HPNAP). Ειδικότερα, η HPNAP προσελκύει και ενεργοποιεί ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μαστοκύτταρα, που οδηγούν στην έκλυση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Το ίδιο μόριο επάγει τύπου Th1 ανοσιακές αποκρίσεις και πιθανόν δρα ως Toll-like receptor-2 αγωνιστής. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η C-αμινοτελική περιοχή της HPNAP διεγείρει την ενεργοποίηση ουδετεροφίλων που παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έπειτα από ενεργοποίηση της nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase. Η μελέτη των Kottakis και συν.⁸ έδειξε ότι η C-αμινοτελική περιοχή της HPNAP είναι απαραίτητη για την

προσκόλληση των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, που συμβαίνει στην *H. pylori* λοίμωξη. Επιπλέον, οι ερευνητές έδειξαν ότι οι πρωτεΐνες AGPs (εκχυλίσματα arabinogalactan πρωτεϊνών από μαστίχα Χίου) αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων *in vitro*. Ειδικότερα, οι AGPs αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων επί παρουσίας της HPNAP που παίζει κριτικό ρόλο στις *H. pylori*-σχετιζόμενες παθολογίες του γαστρικού βλεννογόνου.⁹

Σε πρόσφατη μελέτη οι Kountouras και συν.⁷ διατυπώνουν ορισμένες επιφυλάξεις στην διατυπωθείσα υπόθεση¹⁰ ότι η HPNAP και άλλες κυτταροτοξίνες όπως η VacA δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή εμβολίων έναντι του *H. pylori*, εντούτοις, επισημαίνοντας πιθανά μειονεκτήματα, κυρίως νευρογενούς φύσεως. Πράγματι, πιθανή μοριακή μίμηση μεταξύ της HPNAP και της aquarogin δυνατόν να σχετίζεται με νευρολογικές βλάβες στην πολλαπλή σκλήρυνση και την οπτική νευρομυελίτιδα. Επιπλέον, η ομολογία αλληλουχίας μεταξύ της *H. pylori* VacA και της Na⁺/K⁺-ATPase A υποδηλώνει ότι τα αντισώματα έναντι της VacA περιλαμβάνουν διαύλους ιόντων στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων Schwann που οδηγούν σε απομυελίνωση σε ορισμένους ασθενείς. Τέλος, η HPNAP πιθανόν να παίζει παθογενετικό ρόλο στην ογκογένεση του στομάχου και του παχέος εντέρου.

Συμπεράσματα

Η μαστίχα Χίου φαίνεται ότι διαθέτει σημαντικές αντιμικροβιακές ιδιότητες έναντι της *H. pylori* λοίμωξης σε πειράματα *in vitro*. Αντίθετα, η μονοθεραπεία με μαστίχα Χίου σε *in vivo* μελέτες δεν πέτυχε σημαντική εκρίζωση του *H. pylori*, πιθανόν λόγω χαμηλής δόσης ή χρήσης ακατέργαστης μαστίχας που περιείχε υψηλή περιεκτικότητα ενός αδιάλυτου και κολλώδους πολυμερούς (poly-β-thyrscene) που πιθανόν οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας των δραστικών συστατικών της μαστίχας έναντι του *H. pylori*. Τέλος, προτείνεται η ταυτόχρονη χρήση της μαστίχας Χίου μαζί με το συμβατικό τριπλό σχήμα θεραπείας εκρίζωσης, ή ενδεχομένως η μεμονωμένη χρήση υψηλού δοσολογικού σχήματος μαστίχας Χίου σε ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες ή απροθυμία να λάβουν το κλασικό τριπλό σχήμα εκρίζωσης.

Βιβλιογραφία

1. Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:551-559.
2. Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala'Aldeen DA. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1998;339:1946.
3. Marone P, Bono L, Leone E, Bona S, Carretto E, Perversi L. Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*. *J Chemother* 2001;13:611-614.
4. Loughlin MF, Ala'Aldeen DA, Jenks PJ. Monotherapy with mastic does not eradicate *Helicobacter pylori* infection from mice. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:367-371.
5. Bebb JR, Bailey-Flitter N, Ala'Aldeen D, Atherton JC. Mastic gum has no effect on *Helicobacter pylori* load *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:522-3.
6. Dabos KJ, Sfika E, Vlatka LJ, Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine* 2010;17:296-299.
7. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, et al. Potential implications of *Helicobacter pylori*-related neutrophil-activating protein. *World J Gastroenterol* 2012;18:489-490.
8. Kottakis F, Befani C, Asiminas A, Kontou M, Koliakos G, Choli-Papadopoulou T. The C-terminal region of HPNAP activates neutrophils and promotes their adhesion to endothelial cells. *Helicobacter* 2009;14:177-179.
9. Kottakis F, Kouzi-Koliakou K, Pendas S, Kountouras J, Choli-Papadopoulou T. Effects of mastic gum *Pistacia lentiscus* var. *Chia* on innate cellular immune effectors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:143-149.
10. Choli-Papadopoulou T, Kottakis F, Papadopoulos G, Pendas S. *Helicobacter pylori* neutrophil activating protein as target for new drugs against *H. pylori* inflammation. *World J Gastroenterol* 2011;17:2585-2591.