

# *Crithmum Maritimum L.*'nin Farklı Konsantrasyonlarının İnsan Periodontal Ligament Fibroblast Hücreleri Üzerine Etkileri

## Effects of Different Concentrations of *Crithmum Maritimum L.* on Periodontal Ligament Fibroblast Cells

Alper KIZILDAĞ<sup>a</sup>, Mukaddes MERGEN DALYANOĞLU<sup>b</sup>, Başak YAZKAN<sup>c</sup>, Ramazan KARA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, Denizli, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protez ABD, Denizli, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD, Denizli, TÜRKİYE

Bu çalışma, 43. Ulusal Fizyoloji Kongresi (07-10 Eylül 2017, Denizli)'nde poster olarak sunulmuştur.

**ÖZET Amaç:** *Crithmum maritimum L.* (*C. maritimum L.*) antimikrobiyal, antioksidan ve rejeneratif özellikleri olan halofit bir bitkidir. Bu in vitro çalışmada amacımız, bir antioksidan olarak *C. maritimum L.*'nin, insan periodontal ligament fibroblast hücrelerine proliferatif etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Periodontal ligament fibroblast hücreleri 96 kuyulu plakalara ekildi. Çalışma grupları, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 20, 50, 100 µg/mL *C. maritimum L.* konsantrasyonlarına 24, 48 ve 72 saat maruz bırakıldı. *C. maritimum L.* uygulamasından sonra, hücre proliferasyonunu değerlendirmek için XTT analizi gerçekleştirildi. Analiz için kuyulardaki medyum aspire edildi, 100 µL taze medyum ve 50 µL XTT reaksiyon solüsyonu eklendi. 4 saat sonra tüm kuyuların absorbansı 450 nm ve 630 nm'de ELISA okuyucuda okundu ve bu değerler arasındaki fark hesaplanarak net absorbans değerleri belirlendi. Proliferasyon ortalamalarını hesaplamak için test gruplarının absorbans değerlerinin yüzdesi kontrol grubunun yüzdesi ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney-U testi ile yapıldı ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. **Bulgular:** Yirmi dört saat sonra 20 ve 50 µg/mL *C. maritimum L.* konsantrasyonları uygulanan gruplar ile 48 saat sonunda 5, 6, 10, 20 µg/mL *C. maritimum L.* uygulanan grupların hücre proliferasyonu kontrol grubundaki hücelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı (p<0,05). **Sonuç:** Bu sonuçlar, *C. maritimum L.*'nin periodontal dokuların rejenerasyonunda rol oynayan periodontal ligament fibroblast hücrelerinin proliferasyonunu artırmasından dolayı periodontal sağlığın korunması amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidanlar; peryodontal bağ; primer hücre kültürü

**ABSTRACT Objective:** *Crithmum maritimum L.* (*C. maritimum L.*) is a halophyte plant with antimicrobial, antioxidant and regenerative properties. The aim of this in vitro study was to evaluate the proliferation effects of *C. maritimum L.* as an antioxidant on human periodontal ligament fibroblast cells. **Material and Methods:** Periodontal ligament fibroblast cells were seeded in 96-well plates. The study groups were exposed to various concentrations of *C. maritimum L.*, as 4, 5, 6, 7, 8, 10, 20, 50 and 100 µg/mL for 24, 48 and 72 hours. After treatments, the XTT assay was performed to evaluate cell proliferation. To analysis, the medium in the wells was aspirated, 100 µL fresh medium and 50 µL XTT reaction solution were added. After 4 hours, the absorbance of all wells was read at 450 nm and 630 nm with ELISA and the net absorbance values were determined by calculating the difference between these values. The percentage of the absorbance values of the test groups was compared with the percentage of the control group to calculate the average of proliferation. Mann-Whitney-U test was used in comparison between control and other groups and p<0.05 was considered significant. **Results:** After 24 and 48 hours, cell proliferation of groups treated with 20, 50 µg/mL and 5, 6, 10 and 20 µg/mL *C. maritimum L.* concentrations respectively were increased statistically significant compared to the control cells (p<0.05). **Conclusion:** These results indicated that *C. maritimum L.* could be used to ensure the periodontal healing due to increasing the proliferation of periodontal ligament fibroblast cells that play a role in the regeneration of periodontal tissues.

**Keywords:** Antioxidants; periodontal ligament; primary cell culture

**Correspondence:** Alper KIZILDAĞ  
Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, Denizli, TÜRKİYE/TURKEY  
E-mail: alperkizildag@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

Received: 04 Feb 2019

Received in revised form: 06 May 2019

Accepted: 09 May 2019

Available online: 16 May 2019

2146-8966 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**D**iş kök yüzeyi ve alveoler kemik arasında lokalize olan periodontal ligament (PDL) dişleri destekleyen benzersiz bir bağ dokusudur.<sup>1</sup> PDL, sementoblast ve osteoblast gibi hücrelere farklılaşabilen mezankimal kök hücreleri ve progenitör hücreleri barındırır.<sup>2</sup> PDL, periodontal dokuların devamlılığının sağlanmasında rol oynarken aynı zamanda kemiğin tamir ve yeniden yapılanma ile doku rejenerasyonunda da görev alır. Bu nedenle periodontitisin yıkıcı etkisini önleyebilmek için periodontal dokuların rejenerasyonunun sağlanması oldukça önem taşımaktadır.

Son yıllarda antioksidanların periodontal dokular ile ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar, antioksidan tedavisinin periodontal sağlığı geliştirici etkisinin olduğunu göstermiştir.<sup>3</sup> *Crithmum Maritimum L.* (*C. maritimum L.*) deniz rezenesi olarak da bilinir ve sahil kayalıklarında, bazen de tuzlu kumlarda yetişen fakültatif halofittir. Bu bitki C vitamini, iyot, karotenoid ve fenolik bakımında zengin olduğundan dolayı geleneksel yöntemlerde tedavi amaçlı kullanılmaktadır.<sup>4</sup> *C. maritimum L.* çeşitli bakteriler üzerinde çok güçlü bir antimikrobiyal etkiye sahiptir ve aynı zamanda antioksidan özelliği bulunmaktadır.<sup>5,6</sup> İn vitro bir çalışmada, epidermal hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırdığı gösterilmiştir.<sup>7</sup>

PDL, periodontal dokuların rejenerasyonunda rol oynamakla birlikte, aynı zamanda kemik “remodeling”inde de önemli bir görevi vardır. Bu nedenle PDL hücrelerinin proliferasyonunun artırılması periodontitis sonucu yıkıma uğramış dokuların rejenerasyonu için oldukça önem taşımaktadır. *C. maritimum L.* ise proliferatif ve antioksidan özelliklerinden dolayı PDL hücrelerinin proliferasyon oranını artırabilir ve böylece periodontal dokuların rejenerasyonunu ve periodontal yara iyileşmesini hızlandırabilir. Ancak *C. maritimum L.*'nin PDL üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, in vitro olarak *C. maritimum L.*'nin farklı süre ve konsantrasyonlarda insan PDL fibroblast hücreleri üzerine proliferatif etkisinin değerlendirilmesidir.

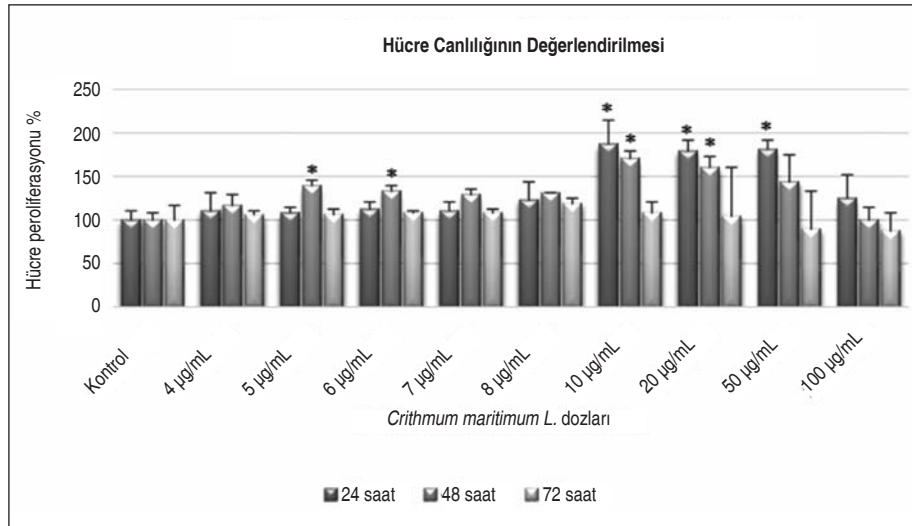
## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan PDL fibroblast hücreleri Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilmiştir. Hücreler, %10 serum

ve 100 IU/mL penisilin, 100 µg/mL streptomisin içeren Dulbecco's Modified Eagle's Medium (Biological Industries, Kibbutz Beit-Haemek, İsrail) içerisinde inkübatörde %5 CO<sub>2</sub> ve 37°C'de inkübe edilmiştir. Dene için yeterli sayıya ulaşmaya kadar insan PDL fibroblast hücreleri %80 konflüente ulaşınca pasajlanmıştır. Deneide 96 kuyulu plakaların ilk kuyusu boş bırakılmış ve sadece 100 µL medyum içermiştir. Diğer kuyuların her birine 2x10<sup>4</sup> hücre ekilmiş, 100 µL medyum eklenmiş ve 24 saat inkübe edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan bitki ekstraktı, *C. maritimum L.* bitkisinden cleveger ekstraksiyon düzeneği ile hidrodistilasyon yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. *C. maritimum L.* ekstraktı elde edildikten sonra, çalışma grupları 4, 5, 6, 7, 8, 10, 20, 50, 100 µg/mL *C. maritimum L.* konsantrasyonlarına 24, 48 ve 72 saat maruz bırakılmıştır. Bu sürelerin sonunda hücre proliferasyonunu değerlendirmek için ticari kit ile XTT analizi (Biological Industries, Kibbutz Beit-Haemek, İsrail) gerçekleştirilmiştir. Yöntem, suda çözünen, renksiz veya açık sarı renkte bir tetrazolyum tuzu olan XTT'yi (2, 3-bis-[2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilide salt), metabolik olarak aktif olan hücrelerin, parlak turuncu formazan bileşenlerine indirgemeleri prensibine dayanmaktadır. Formazandan kaynaklanan turuncu rengin yoğunluğu metabolik olarak aktif hücrelerin sayısı ile orantılıdır.

Analiz için kuyulardaki medyum aspire edilmiş, 100 µL taze medyum ve 50 µL XTT reaksiyon solüsyonu eklenmiştir. Yaklaşık 4 saat sonra tüm kuyuların absorbansı 450 nm ve 630 nm'de ELISA okuyucuda okunmuş; 450 nm'deki absorbans değerinden 630 nm'deki absorbans değeri çıkarılmış ve net absorbans değerleri, ekili kuyuların absorbans değerlerinden boş kuyununki çıkarılarak hesaplanmıştır. Ardından proliferasyon ortalaması ise absorbans değerlerinin yüzdesi kontrol grubunun yüzdesi ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Yapılan deneyin ve sonuçların güvenilirliğini test etmek açısından aynı konsantrasyonlarda deney üç kez yapılarak sonuca varılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 23,0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney-U testi ile yapıldı ve p<0,05 anlamlı kabul edildi.



ŞEKİL 1: Doza bağlı periodontal ligament fibroblast hücrelerinin proliferasyonu.

\* Kontrol grubu ile gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları ifade eder. MannWhitney U testi uygulandı ve  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda *C. maritimum L.* 24 saat sonunda düşük konsantrasyonlarda anlamlı bir etki göstermemiş olup, 10 µg/mL, 20 µg/mL ve 50 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla %87, %80 ve %82 oranında PDL fibroblast hücrelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırmıştır ( $p=0,024$ ) (Şekil 1).

Kırk sekiz saat sonunda 5 µg/mL, 6 µg/mL, 10 µg/mL ve 20 µg/mL konsantrasyonlarında *C. maritimum L.*'nin sırasıyla %39, %33, %70 ve %60 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde PDL fibroblast hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı tespit edilmiştir ( $p=0,03$ ,  $p=0,045$ ,  $p=0,04$ ,  $p=0,024$ ). Bununla birlikte 100 µg/mL konsantrasyonda hücreler üzerine sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 1).

Yetmiş iki saat sonunda ise hiçbir konsantrasyonda *C. maritimum L.* hücre proliferasyonunu anlamlı bir şekilde artırmamıştır ( $p > 0,05$ ). Aynı zamanda yüksek konsantrasyonda PDL fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 1).

## TARTIŞMA

Periodontitis, diş eti inflamasyonu ve periodontal dokularda yıkıma yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>8</sup> Periodontitisin tedavisi amacıyla çeşitli insan

ve hayvan çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda antioksidan özelliklere sahip çeşitli ajanlar kullanılarak periodontal iyileşmenin artırılması hedeflenmiştir.<sup>3,9,10</sup> Bununla birlikte PDL hücreleri, periodontal rejenerasyon ve tamiri desteklemek için yapılacak çalışmalarda uygun bir kaynak olarak önerilmiştir.<sup>11</sup> Çeşitli ajanlar ile PDL'nin proliferasyon kapasitesi artırılarak periodontal rejenerasyon hızlandırılabilir. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada, antioksidan kullanımının insan PDL hücrelerinde osteojenik farklılaşmayı artırdığını vurgulamışlardır.<sup>12</sup> Ayrıca Nizam ve ark., PDL hücreleri üzerinde antioksidan kullanımının PDL fibroblast proliferasyonunu ve büyüme faktör salınımını yükselterek yara iyileşmesini hızlandıracağını belirtmişlerdir.<sup>13</sup> Bundan dolayı çalışmamızda, antioksidan özelliklere sahip olan *C. maritimum L.*'nin farklı doz ve konsantrasyonlarda PDL fibroblast hücreleri üzerindeki etkisi değerlendirildi. Bugüne kadar *C. maritimum L.*'nin PDL fibroblast hücreleri üzerinde proliferatif etkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanılmamaktadır.

*C. maritimum L.*, çevresel etkilere karşı savunma mekanizmasını güçlendiren bir bitki çeşididir. *C. maritimum L.*'nin tıpta ve kozmetikte birçok kullanım alanı vardır. Ayrıca geleneksel tıpta da barındırdığı C vitamini, yağ asitleri, iyot, karotenoidler, mineraller, organik asitler ve fenolikler gibi biyolojik olarak aktif bileşiklerin zenginliği nedeni ile iştah açıcı,

tonik, karbonhidrat, idrar söktürücü olarak veya obezite tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>14,15</sup> Bununla birlikte Mekinić ve ark. *C. maritimum L.*'nin vazodilatör aktivitesinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir.<sup>16</sup> Özcan ve ark.nın yaptığı çalışmada, *C. Maritimum L.*'nin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu belirtmişlerdir.<sup>6</sup> *C. maritimum L.*'nin antioksidan özelliğinin, barındırdığı yüksek miktarda fenolik bileşiklerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.<sup>17,18</sup> Bunlara ilave olarak, *C. maritimum L.*'nin bazı tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>5,17,19</sup>

Ancak dokular üzerindeki rejeneratif ve proliferatif etkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Lequeux ve ark. dermal yüzeyde *C. maritimum L.*'nin etkisini değerlendirmiş ve *C. maritimum L.*'nin epidermal hücrelerin rejenerasyonunu ve farklılaşmasını hızlandırdığını tespit etmişlerdir. Böylece epidermal yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha hızlı olacağını öne sürmüşlerdir.<sup>7</sup> Çalışmamızda, *C. maritimum L.*'nin 24 saat sonunda 10 µg/mL, 20 µg/mL, 50 µg/mL ve 48 saat sonunda 5 µg/mL, 6 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL konsantrasyonlarında PDL fibroblast hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı görülmüştür. Bulduğumuz bu sonuçlar *C. maritimum L.*'nin hücreler üzerinde proliferatif etkisi olabileceğini doğrulamaktadır.<sup>16</sup> Ancak 72 saat sonunda herhangi bir proliferatif etki göstermediği gibi yüksek konsantrasyonlarda ise toksik etkiye yol açmıştır. Bu veriler, *C. maritimum L.*'nin yüksek doz kullanımlarından sakınılması gerektiğini göstermektedir.

## SONUÇ

Bu çalışmanın sınırları içerisinde bulduğumuz so-

nuçlar, *C. maritimum L.*'nin PDL fibroblast hücreleri proliferasyonunu güçlü bir şekilde artırdığını göstermiştir. Ancak PDL hücreleri üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi ve yara iyileşmesi üzerine katkılarının değerlendirileceği ilave insan ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## Teşekkür

Çalışmada kullanılan insan PDL fibroblast hücrelerini başlatıldığı için Selçuk Üniversitesi'nden Prof. Dr. Sema Hakkı'ya teşekkürü bir borç biliriz. Verilerin istatistiksel analizlerini gerçekleştirdiği için Öğr. Gör. Hande Şenol'a teşekkür ederiz.

## Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

## Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Alper Kızıldağ, Mukaddes Mergen Dalyanoğlu; **Tasarım:** Mukaddes Mergen Dalyanoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Alper Kızıldağ, Başak Yazkan, Ramazan Kara; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mukaddes Mergen Dalyanoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Alper Kızıldağ; **Kaynak Taraması:** Alper Kızıldağ, Mukaddes Mergen Dalyanoğlu, Başak Yazkan, Ramazan Kara; **Makalenin Yazımı:** Ahmet Kızıldağ, Mukaddes Mergen Dalyanoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Alper Kızıldağ; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Alper Kızıldağ, Mukaddes Mergen Dalyanoğlu;

## KAYNAKLAR

1. Beertsen W, McCulloch CA, Sodek J. The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontol* 2000. 1997;13: 20-40. [Crossref] [PubMed]
2. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004;364(9429): 149-55. [Crossref]
3. Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, Köse O, Kara A, Kızıldağ A, et al. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical and immunohistochemical study. *J Periodontol*. 2015;86(7):874-81. [Crossref] [PubMed]
4. Amor NB, Hamed KB, Debez A, Grignon C, Abdely C. Physiological and antioxidant responses of the perennial halophyte *Crithmum maritimum* to salinity. *Plant Sci*. 2005;168(4): 889-99. [Crossref]
5. Meot-Duros L, Le Floch G, Magné C. Radical scavenging, antioxidant and antimicrobial activities of halophytic species. *J Ethnopharmacol*. 2008;116(2):258-62. [Crossref] [PubMed]
6. Özcan M. Antioxidant activity of seafoenel (*Crithmum maritimum L.*) essential oil and rose (*Rosa canina*) extract on antioxidant activity of seafoenel (*Crithmum maritimum L.*) essential oil and rose (*Rosa canina*) extract on natural olive oil. *Acta Aliment*. 2000;29(4):377-84. [Crossref]

7. Lequeux C, Lhoste A, Rovere MR, Montastier C, Damour O. Model of in vitro healing to test the influence of dedifferentiated *Crithmum maritimum* cells on dermal repair and epidermal regeneration. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(2):75-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med*. 1990;322(6):373-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Kose O, Arabaci T, Kara A, Yemenoglu H, Kermen E, Kizildag A, et al. Effects of melatonin on oxidative stress index and alveolar bone loss in diabetic rats with periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(5):e82-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Hrishi TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients-A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg*. 2016;14(3):178-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Wolf M, Lossdörfer S, Abuduwali N, Meyer R, Kebir S, Götz W, et al. In vivo differentiation of human periodontal ligament cells leads to formation of dental hard tissue. *J Orofac Orthop*. 2013;74(6):494-505. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Chen LJ, Hu BB, Shi XL, Ren MM, Yu WB, Cen SD, et al. Baicalein enhances the osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Arch Oral Biol*. 2017;78:100-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Nizam N, Discioglu F, Saygun I, Bal V, Avcu F, Ozkan CK, et al. The effect of  $\alpha$ -tocopherol and selenium on human gingival fibroblasts and periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Periodontol*. 2014;85(4):636-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Atia A, Barhoumi Z, Mokded R, Abdelly C, Smaoui A. Environmental eco-physiology and economical potential of the halophyte *Crithmum maritimum* L. (Apiaceae). *J Med Plant Res*. 2011;5(16):3564-71.
15. Siracusa L, Kulisic-Bilusic T, Politeo O, Krause I, Dejanovic B, Ruberto G. Phenolic composition and antioxidant activity of aqueous infusions from *Capparis spinosa* L. and *Crithmum maritimum* L. before and after submission to a two-step in vitro digestion model. *J Agric Food Chem*. 2011;59(23):12453-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Generalić Mekinić I, Blažević I, Mudnić I, Burčul F, Grga M, Skroza D, et al. Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.): phytochemical profile, antioxidative, cholinesterase inhibitory and vasodilatory activity. *J Food Sci Technol*. 2016;53(7):3104-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Pereira CG, Barreira L, da Rosa Neng N, Nogueira JMF, Marques C, Santos TF, et al. Searching for new sources of innovative products for the food industry within halophyte aromatic plants: in vitro antioxidant activity and phenolic and mineral contents of infusions and decoctions of *Crithmum maritimum* L. *Food Chem Toxicol*. 2017;107(Pt B):581-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Houta O, Akrouf A, Neffati M, Amri H. Phenolic contents, antioxidant and antimicrobial potentials of *Crithmum maritimum* cultivated in Tunisia Arid zones. *J Biol Act Prod Nat*. 2011;1(2):138-43. [[Crossref](#)]
19. Meot-Duros L, Cérantola S, Talarmin H, Le Meur C, Le Floch G, Magné C. New antibacterial and cytotoxic activities of falcariindiol isolated in *Crithmum maritimum* L. leaf extract. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(2):553-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]