

# Prirodne tvari u zaštiti oralnog zdravlja

---

Vihnanek, Nikolina

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:045554>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivs 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Bez prerada 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





STOMATOLOŠKI FAKULTET  
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

Nikolina Vihnanek

# **PRIRODNE TVARI U ZAŠTITI ORALNOG ZDRAVLJA**

Poslijediplomski specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Katedri za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Dentalna medicina

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Šutej, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Anđelka Ilinović, magistra edukacije hrvatskog jezika i književnosti i magistra edukacije fonetičar rehabilitator

Lektor engleskog jezika: Maša Kohut, magistra engleskog i njemačkog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Sastav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 92 stranice

0 tablica

18 slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Šutej na stručnoj pomoći i sugestijama pri izradi rada.

Zahvaljujem i svojim roditeljima, dečku i prijateljima, koji su mi bili podrška tijekom studija i tijekom izrade ovoga rada.

## Sažetak

### Prirodne tvari u zaštiti oralnog zdravlja

Biljke i razni proizvodi prirodnog podrijetla stoljećima se tradicionalno koriste u tretiranju raznih bolesti u svim dijelovima svijeta, dok u zemljama u razvoju i danas čak 80 % populacije ovisi o medicinskim biljkama. Povijest poznavanja i upotreba lijekova dio su kulturne povijesti čovječanstva, a suvremena farmakologija također se zasniva na poznavanju i upotrebi biljnih, životinjskih i anorganskih (mineralnih) sirovina. S obzirom na rastuću rezistenciju patogena i povećanu incidenciju nuspojava zbog prevelike upotrebe konvencionalnih lijekova, istraživači se okreću prema novim izvorima lijekova, i kemijski sintetiziranim i onima prirodnog podrijetla. Najpoznatije biljke, odnosno biljni i proizvodi životinjskog podrijetla koji se upotrebljavaju u dentalnoj medicini jesu nim, kurkuma, propolis, aloe vera, *Camellia sinensis*, razna eterična i biljna ulja, ali sve više dolaze u fokus i manje poznate biljke koje pokazuju obećavajuća zdravstvena svojstva poput *Salvadora persica*, *Ocimum sanctum*, *Morinda citrifolia* i brojnih drugih. Zbog pozitivnih terapijskih djelovanja (antibakterijsko, antivirusno, antifungalno, antioksidativno, protukancerozno, protuupalno, imunomodulacijsko) i različitih mehanizama djelovanja mogle bi pronaći svoju ulogu kao pomoćna, a možda i glavna sredstva u tretiranju raznih bolesti zuba, parodonta i usne šupljine te u raznim granama dentalne medicine poput endodoncije, ortodoncije i oralne kirurgije. Do sada, uglavnom u istraživanjima *in vitro*, pokazuju izvanredna svojstva usporediva sa zlatnim standardima poput klorheksidina i natrijeva hipoklorita te s konvencionalnim lijekovima. Iako se lijekovi prirodnog podrijetla smatraju sigurnima i s manje nuspojava, potrebne su još brojne kliničke studije kako bi se utvrdila njihova sigurnost i eventualna toksičnost te kako bi zaživjele u svakodnevnoj praksi.

**Ključne riječi:** medicinske biljke; nim; propolis; kurkuma; *Camellia sinensis*

## Summary

### Natural substances in oral health protection

Plants and various products of natural origin have traditionally been used for the treatment of various diseases in all parts of the world for centuries, while in developing countries even today 80% of the population is dependent on medical plants. The history of medicines and the knowledge of their use are a part of the cultural history of mankind. Contemporary pharmacology begins with the knowledge and use of plant, animal and inorganic (mineral) raw materials. The increasing resistance of pathogens and the increased incidence of side effects due to excessive use of conventional drugs have prompted researchers to begin searching for new sources of medicines, both chemically synthesized and those of natural origin. In dental medicine, the most famous plants, herbal or animal origin products used are neem, turmeric, propolis, aloe vera, *Camellia sinensis*, various essential and vegetable oils, although even lesser known plants that show promising health features such as *Salvadora persica*, *Ocimum sanctum*, *Morinda citrifolia* and many others are being brought into focus more and more. Because of their positive therapeutic effects (antibacterial, antiviral, antifungal, antioxidant, anti-cancer, anti-inflammatory, immunomodulatory) and various mechanisms of action, they could find their role as auxiliary and perhaps the main agents in the treatment of various tooth, periodontal and mucous diseases and conditions, as well as in various branches of dental medicine such as endodontics, orthodontics and oral surgery. So far, mainly in *in vitro* studies, they have shown remarkable properties comparable to gold standards such as chlorhexidine and sodium hypochlorite, and with conventional drugs. Although natural remedies are generally considered safe and with fewer side effects, many clinical studies are needed to determine their safety and possible toxicity so that they could come to life in day-to-day practice.

**Keywords:** medical plants, neem, propolis, turmeric, *Camellia sinensis*

## SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Prirodne tvari u očuvanju zdravlja usne šupljine</b> .....	4
<b>2.1. Parodontitis</b> .....	5
2.1.1. Nim .....	5
2.1.2. Zeleni čaj .....	7
2.1.3. Propolis .....	9
2.1.4. Biljna ulja .....	11
2.1.5. Aloe vera .....	13
2.1.6. Kurkuma .....	13
2.1.7. Eterična ulja .....	17
2.1.8. Ostalo .....	18
<b>2.2. Karijes</b> .....	23
2.2.1. Nim i arak .....	23
2.2.2. Zeleni čaj .....	25
2.2.3. Propolis .....	27
2.2.4. Biljna ulja .....	28
2.2.5. Aloe vera .....	28
2.2.6. Mango .....	29
2.2.7. Ostalo .....	30
<b>2.3. Gljivične infekcije</b> .....	33
<b>2.4. Oralni karcinom</b> .....	36
2.4.1. Kurkuma .....	36
2.4.2. Propolis .....	37
2.4.3. Zeleni čaj .....	38
2.4.4. Nim .....	39
2.4.5. Ostalo .....	40
<b>2.5. Halitoza</b> .....	42
<b>2.6. Herpes</b> .....	43
<b>2.7. Mukozitis</b> .....	47
<b>2.8. Kserostomija</b> .....	50
<b>2.9. Afte</b> .....	52
<b>2.10. Dentalna erozija</b> .....	54
<b>2.11. Uklanjanje mrlja</b> .....	56

<b>2.12. Upotreba prirodnih tvari u raznim granama stomatologije</b> .....	57
<b>2.12.1. Oralna kirurgija</b> .....	57
<b>2.12.2. Ortodoncija</b> .....	59
<b>2.12.3. Endodoncija</b> .....	60
<b>3. Rasprava</b> .....	67
<b>4. Zaključak</b> .....	71
<b>5. Literatura</b> .....	73
<b>6. Životopis</b> .....	91



## **Popis skraćenica**

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

CHX – klorheksidin-glukonat

SRP – struganje i poliranje korjenova

MMP – matriksne metaloproteinaze

EGCG – epigalokatehin-galat

*Sm* – *Streptococcus mutans*

CAPE – fenetil-ester kafeinske kiseline

IL – interleukin

TNF – tumor-nekrotizirajući faktor

*S* – *Streptococcus*

*L* – *Lactobacillus*

*La* – *Lactobacillus acidophilus*

*Ca* – *Candida albicans*

KEP – indeks karijesa, ekstrakcija i ispuna

ART – atraumatski restaurativni postupak

*Ef* – *Enterococcus faecalis*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

NF- $\kappa$ B – nuklearni faktor  $\kappa$ B

HSV-1 – herpes simpleks virus tip 1

HSV-2 – herpes simpleks virus tip 2

AIDS – sindrom stečenog nedostatka imuniteta

NaOCl – natrijev hipoklorit

**1. UVOD**

Medicinske biljke tisućljećima se tradicionalno koriste u liječenju brojnih bolesti u raznim dijelovima svijeta. Znanje o njima akumuliralo se tijekom stoljeća, a bazira se na nekoliko alternativnih i komplementarnih medicinskih sustava, kao što su ajurveda, unani i sidha. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), 80 % svjetske populacije ovisi o tradicionalnoj (biljnoj) medicini kao primarnom izvoru zdravstvene njege. Razvoj takve medicine i korištenje medicinskih biljaka nosi znatan ekonomski benefit. Fitoterapija i farmakognozija grane su farmakologije koje se bave proučavanjem prirodnih lijekova anorganskog (mineralnog) i organskog (biljnog i životinjskog) podrijetla te liječenjem pomoću bilja. U razvijenim zemljama 25 % medicinskih lijekova bazirano je na biljkama i njihovim derivatima (1).

Prečesta upotreba i zloupotreba konvencionalno korištenih terapijskih agensa dovela je do rezistencije sojeva najčešćih mikrobioloških patogena, kao i povećane incidencije nuspojava povezanih s njihovom upotrebom. Stoga se potraga za alternativnim proizvodima čini logičnom te se prirodne fitokemikalije izolirane iz tradicionalno korištenih biljaka smatraju dobrim izvorom. S obzirom na to da je za sada samo 1 % od otprilike 500 000 biljnih vrsta fitokemijski istraženo, jasno je da postoji velik potencijal za otkrivanje novih bioaktivnih komponenti (2). Općenito se interes za terapijske učinke biljaka dramatično povećao jer se smatra da imaju manje nuspojava u odnosu na kemijske lijekove (3).

Brojne studije zabilježile su učinke biljaka na oralne patogene te bi se medicinske biljke potencijalno mogle primjenjivati u raznim granama dentalne medicine zbog različitih mehanizama djelovanja. Biljni ekstrakti koriste se u dentalnoj medicini za smanjenje upale, kao antimikrobni agens u borbi protiv dentalnog plaka, za prevenciju oslobađanja histamina, kao antiseptici, antioksidansi, antifungici, antivirusni lijekovi i analgetici. Također pomažu u cijeljenju te su učinkoviti u kontroli mikrobnog plaka kod parodontnih bolesti i u poboljšanju imunog odgovora (1, 3).

Mehanička kontrola plaka učinkovita je procedura u očuvanju oralne higijene. Četkanje zuba kao osnovna procedura u oralnoj njezi u ruralnim dijelovima svijeta provodi se pomoću primitivnih drvenih „četkica“, koje su zapravo grančice ljekovitih biljaka (1). Dodatno, topikalni kemoterapeutske agensi mogu se koristiti kao adjuvantna metoda prevencije i liječenja parodontitisa. Mogu se koristiti kao otopine za ispiranje ili za profesionalnu irigaciju parodontnih džepova. Jedan takav kemoterapeutske agens jest klorheksidin-glukonat (CHX), koji se smatra zlatnim standardom za inhibiciju razvoja plaka. Ipak, CHX ima pojedine

neželjene učinke poput diskoloracije zuba, restorativnih materijala i sluznice, također utječe na senzaciju okusa, može izazvati osjećaj pečenja oralne sluznice te subjektivni osjećaj suhih usta (2, 4). Kako bi se prevladale takve nuspojave, SZO savjetuje upotrebu prirodnih proizvoda poput biljnih ekstrakata. (2).

Unatoč tomu, svega nekoliko od brojnih biljnih vrsta ima dokazane i preporučene medicinske karakteristike. Većina se smatra dijetalnim suplementima zbog manjka kontroliranih randomiziranih kliničkih studija. Osim toga, iako se vjeruje da su benigne, neke medicinske biljke mogu uzrokovati ozbiljnu toksičnost. Stoga se istraživači slažu da je potrebno još mnogo istraživanja kako bi se otkrio potencijal biljaka kao gotovo neiscrpna izvora ljekovitih supstanci (1).

Od zdravstvenih djelatnika često se zahtijeva da traže relevantne informacije kako bi savjetovali svoje pacijente o sigurnoj upotrebi tih proizvoda. Stoga djelatnici u dentalnoj medicini moraju biti bolje informirani o pravilnoj upotrebi, sigurnosti i učinkovitosti raznih tradicionalnih lijekova te lijekova koji se prodaju bez recepta (5).

Svrha je ovoga rada saznati koje su prirodne tvari uistinu (znanstveno utemeljeno) učinkovite u održavanju zdravlja usne šupljine, a kojima se proizvođači služe kao marketinškim trikom, razvrstati ih prema njihovoj namjeni, odnosno prema stanjima u kojima, prema istraživanjima, dovode do poboljšanja te proučiti koje se prirodne tvari koriste u različitim specijalističkim granama dentalne medicine i koje su od njih znanstveno utemeljene.

## **2. PRIRODNE TVARI U OČUVANJU ZDRAVLJA USNE ŠUPLJINE**

## 2.1. Parodontitis

Uspješna parodontna terapija podrazumijeva kontrolu i eliminaciju parodontnih bolesti, što se primarno postiže smanjenjem ukupnog broja bakterija i promjenom uvjeta koji pogoduju bakterijskim nišama. Iako mehanička terapija (struganje i poliranje korjenova (SRP)) smanjuje broj subgingivnih bakterija, ona ne eliminira patogene koji se nalaze duboko u vezivnom tkivu, a koji mogu biti odgovorni za destrukciju tkiva. Kako bi se eliminirala subgingivna flora, mogu se koristiti sistemski antibiotici. Ipak, nuspojave i djelomičan uspjeh takve terapije nisu rijetkost. Da bi se smanjila potreba za sistemskom terapijom, pristupa se lokalnoj, koja sadrži antibiotske i antiseptičke agense. Na taj način terapijski agensi dovode se direktno u doticaj s oboljelim tkivom, bez sistemskih učinaka. Dosadašnji konvencionalni lokalni agensi koji uspješno služe u terapiji jesu tetraciklin, doksiciklin, minociklin, metronidazol, CHX, svaki od njih sa svojim pozitivnim i negativnim učincima.

U parodontologiji, jednako kao i u drugim granama dentalne medicine, sve se češće spominju i istražuju tvari prirodnog podrijetla. Zbog rastućeg interesa i znanja o medicinskoj vrijednosti prirodnih tvari mnoge formulacije postale su prepoznate i komercijalno dostupne (6).

### 2.1.1. Nim

Jedna od takvih prirodnih tvari s velikom medicinskom vrijednosti jest i nim (*Azadirachta indica*). Nim je drvo (Slika 1.) koje prirodno nalazimo u Indiji i koje su Ujedinjeni narodi zbog njegove nevjerojatne vrijednosti prozvali drvetom 21. stoljeća. U Indiji je također poznato kao „božansko drvo“, „drvo koje daje život“, „prirodna ljekarna“, „seoska ljekarna“ i slično. Lišće, cvjetovi, sjemenke, korijen, kora i voće nima koriste se za tretiranje upala i infekcija kožnih bolesti. Različite komponente poput nimbina, nimbidina, nimbidola, natrijeva nimbidata i azadirachtina djeluju protuupalno, antipiretički, protugljivično, vazodilacijski, analgetski, antibakterijski i antiulcerozno. S obzirom na brojne pozitivne učinke na zdravlje usne šupljine, nim je postao predmet istraživanja mnogih studija.

Nim se u lokalnoj distribuciji pokazao učinkovitijim, pa je ispitivan učinak čipa s 10 % ulja nima inseriranog u parodontni džep, kao pomoćna terapija uz SRP. U studiju je bilo uključeno 20 zdravih pacijenata s bilateralnim džepovima dubine 5-6 mm. Obje strane luka

imale su SRP, dok je na jednu stranu luka dodatno postavljen neapsorbirajući čip nima. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje *Porphyromonas gingivalis* na strani s nimom (6).



Slika 1. Drvo nima. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7)

Učinkovitost nima najbolje pokazuju usporedbe sa zlatnim standardom CHX-om. U istraživanju koje je obuhvaćalo 45 ispitanika, podijeljenih u tri skupine, uz redovitu oralnu higijenu ispitanici su svakodnevno ispirali usnu šupljinu CHX-om, otopinom nima i fiziološkom otopinom. Parodontni indeksi zabilježeni su na početku, nakon jednog tjedna i nakon mjesec dana. Rezultati su pokazali da je otopina nima bila jednako učinkovita u smanjenju parodontnih parametara kao i CHX, u usporedbi s placebo (8).

Još jedno istraživanje među 105 ispitanika tinejdžerske dobi pokazalo je slične rezultate. Korištene su otopine nima, manga i CHX-a te je mjerenjem parodontnih indeksa utvrđeno da su sve tri otopine značajno smanjile parodontne indekse, i to čak i jedan do dva mjeseca nakon prestanka terapije, s tim da je CHX pokazao nešto bolje rezultate u gingivnim indeksima (9).

Kritični je ishod parodontne bolesti degradacija kolagena parodontnog tkiva koju uzrokuju enzimi matriksnih metaloproteinaza (MMP). Doksiciklin je poznat kao tvar koja

smanjuje aktivnost MMP-a, a biljke nim i aloe vera po svom protuupalnom učinku, pa je proučen njihov učinak na MMP-2 i MMP-9 kod kroničnog parodontitisa te uspoređen s doksiciklinom. Spomenutim agensima tretirani su uzorci gingivnog tkiva 30 ispitanika s kroničnim parodontitisom. Enzimska aktivnost detektirana je metodom elektroforeze, a rezultati su pokazali da su sve tri skupine agensa pokazale smanjenje aktivnosti MMP-2 i MMP-9. Nim je pokazao smanjenje aktivnosti MMP-2 za 53,5 % i MMP-9 za 52,5 %. Aloe vera dovela je do smanjenja MMP-2 za 20,9 % i MMP-9 za 20,4 %. Doksiciklin je pak pokazao smanjenje aktivnosti MMP-2 za 82,1 % i MMP-9 za 82,6 % (10).

Otopine su bile predmet još jednog istraživanja, u kojemu se uspoređivao učinak 0,5%-tne otopine zelenog čaja, 2%-tnog nima i 0,2%-tnog CHX-a na oralno zdravlje. U obzir su uzeti akumulacija plaka (indeks plaka) i stanje gingive (gingivni indeks). U svim su se skupinama poboljšali svi parametri. Zeleni čaj pokazao je najbolji antiplak-učinak, a nim i čaj pokazali su bolji učinak na gingivu od CHX-a (11).

### **2.1.2. Zeleni čaj**

Zeleni čaj (*Camellia sinensis*) (Slika 2.) pripada porodici *Theaceae* i istraživan je posljednjih godina zbog dobiti za oralno zdravlje. Dnevna konzumacija u svijetu penje se na tri milijarde šalice dnevno, od čega 75 % konzumacije otpada na Kinu. Razlika između crnog i zelenog čaja krije se u procesu proizvodnje, a kao posljedica fermentacije katehini (polifenoli) čaja budu oksidirani i nisu prisutni u crnom čaju. Jedna studija čak je pokazala da konzumenti zelenog čaja imaju bolji parodontni status i manju akumulaciju plaka u odnosu na konzumente crnog čaja (12).

Treća je vrsta čaja *oolong*, koji je u polufermentiranoj formi. Trećinu bioaktivnih molekula u zelenom čaju čine polifenoli, a oni su ujedno i najzanimljivija komponenta. Glavni su tip polifenola katehini, znani kao tanini zbog svog adstrigentnog djelovanja. Najvažniji katehini uključuju epigalokatehine i epikatehine. To su najvažniji agensi, odgovorni za antimikrobnu, protuupalnu i protuproliferativnu aktivnost zelenog čaja.

Parodontno zdravlje proporcionalno je povezano s konzumacijom zelenog čaja. Epidemiološke studije pokazuju kako osobe koje često konzumiraju čaj imaju zdraviji parodont. Katehini djeluju antimikrobno na glavne parodontopatogene poput *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* i *Prevotella nigrescens* (13).



Zeleni čaj također pokazuje inhibitornu aktivnost na MMP, konkretno MMP-13 *in vitro*, kao i nim i aloe vera u ranije spomenutom istraživanju. Za to je odgovoran njegov glavni katehin epigalokatehin-galat (EGCG). Metanolni ekstrakt zelenog čaja i EGCG (95%-tne čistoće) testirani su *in vitro* na sposobnost inhibicije MMP-9 i/ili inhibicije njegova otpuštanja iz neutrofila. Ekstrakt čaja i EGCG potpuno su inhibirali aktivnost MMP-a te dodatno smanjili otpuštanje enzima iz stimuliranih neutrofila za 62,01 % odnosno 79,63 %, a iz nestimuliranih za 52,42 % odnosno EGCG za 62,33 %. Preporučuju se, dakako, daljnje studije *in vivo* kako bi se zeleni čaj implementirao u proizvode za oralnu higijenu (14).



Slika 2. Zeleni čaj. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Još je jedna studija proučavala učinak otopine zelenog čaja na plakom inducirani gingivitis kao najčešći oblik parodontne bolesti. Skupinu ispitanika činile su učenice srednje škole s kroničnim gingivitisom induciranim generaliziranim plakom. Mjerili su se uobičajeni parodontni indeksi, a kontrolna skupina koristila je fiziološku otopinu. U objema skupinama primijećeno je značajno poboljšanje, no iako je ono bilo veće u skupini sa zelenim čajem, razlika nije bila statistički značajna (15).

### 2.1.3. Propolis

Propolis je prirodni proizvod pčela. Riječ dolazi od grčkog *pro*, što znači 'za' ili 'za obranu', dok *polis* znači 'grad', što bi u prijevodu značilo 'branitelj grada'. Sastoji se od guste viskozne strukture građene od voska i ekstrakata biljaka. Ima ulogu u pčelinjim kolonijama kao zaštita protiv invazija i infekcija, čime omogućuje pčelama da imaju „imunološki sustav“. Koristili su ga još stari Egipćani, a zatim i Grci i Rimljani (16).

Propolis je složena smjesa smola (40 – 55 %), pčelinjeg voska (Slika 3.), masnih kiselina (20 – 35 %), aromatičnih ulja (oko 10 %), peludi (oko 5 %) i ostalih komponenti poput vitamina i minerala. Njihova prisutnost i sadržaj u propolisu ovise o njegovu podrijetlu, tipu biljne peludi, klimi, sezoni, lokaciji, godini i biljkama od kojih ga pčele proizvode. Kompozicija kemijskih komponenti odgovorna je za karakteristike propolisa. Uključuje fenolne kiseline, terpene, cimetnu kiselinu, aromatske aldehide, alkohole, aminokiseline, masne kiseline, vitamine A, B1, B2, B3 i B7, estere, minerale, eterična ulja, flavonoide i brojne druge spojeve. Biološka aktivnost propolisa povezana je uglavnom s flavonoidima i derivatima hidroksicimetnih kiselina. Osim biološke aktivnosti, ima izvrsna antimikrobna svojstva koja variraju ovisno o sadržaju flavonoida, vegetaciji i području sakupljanja. Kao protuupalni agens, propolis pokazuje svojstvo inhibicije sinteze prostaglandina, poboljšava imunost sustav poticanjem fagocitne aktivnosti, stimulira staničnu imunost i cijeljenje epitelnih tkiva. Djeluje antibakterijski inhibirajući bakterijsku polimerazu ribonukleinske kiseline. Flavonoidi (kvercetin, galangin, pinocembrin), benzoična kiselina i cimetna kiselina vjerojatno utječu na membranu mikroba, uzrokujući funkcionalno i strukturalno oštećenje. Uništava i inhibira formiranje slobodnih radikala. Dodatno, propolis sadrži elemente poput željeza i cinka, koji su važni u sintezi kolagena. Brojne su uloge propolisa u dentalnoj medicini (17).

Utvrđeno je da djeluje u smanjenju nastanka gingivitisa i oralnih ulceracija, kao i protiv *Streptococcus mutans* (*Sm*), a zbog svog protuupalnog i antimikrobnog efekta mogao bi pomoći i kod parodontopatija.



Slika 3. Pčelinji vosak u saću. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Zbog toga je otopina za ispiranje s propolisom ispitana s fiziološkom otopinom (negativna kontrola) i CHX-om (pozitivna kontrola). Praćeni su plak i gingivni indeks. CHX se pokazao boljim od propolisa u inhibiciji nastanka plaka. Propolis je bio uspješniji u marginalnom dijelu od CHX-a zbog poboljšanja gingivnih indeksa (16).

Bezalkoholna 5%-tna otopina propolisa bila je predmet i sljedeće studije. 25 ispitanika dobilo je upute koristiti otopinu propolisa nakon četkanja zubi, ujutro i navečer. Rezultati su pokazali značajno smanjenje plaka i gingivnog indeksa. Nije bilo nuspojava na tvrda ili meka tkiva tijekom 90 dana (18).

Studija je uključivala 21 par blizanaca, pri čemu je tijekom faze indukcije gingivitisa jedna osoba ispirala usta s 2%-tnom otopinom propolisa, a druga osoba s 0,05%-tnom otopinom fluorida i cetilpiridinij-klorida (pozitivna kontrola). Propolis se u tom istraživanju pokazao jednako uspješnim kao i pozitivna kontrola (19).

U sljedećoj studiji istraživači su uspoređivali učinke otopina propolisa i CHX-a. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine: s 2%-tnim propolisom, 0,12%-tnim CHX-om i placebo skupinu. Mjerio se indeks krvareće papile na početku te nakon 28 dana istraživanja. Propolis je značajno smanjio krvarenje gingive, i to statistički značajno u odnosu na sve ostale skupine (20).

Shabbir i suradnici također su prepoznali antimikrobni učinak propolisa te su proučili njegov utjecaj na neke od glavnih parodontopatogena (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*...). Zaključili su da propolis ima antimikrobnu aktivnost protiv pigmentiranih anaerobnih parodontopatogena te da bi se njegovo djelovanje trebalo uzeti u obzir zbog rastuće bakterijske rezistencije (21).

Kao izrazito biološki aktivnom sredstvu, propolisu je najčešća neželjena pojava senzibilizacija. Alergije na propolis u općoj populaciji nisu česte (0,64 – 1,3 %) i češće se događaju nakon vanjske primjene na kožu ili sluznicu nego nakon oralne administracije. Alergijama su češće izloženi pčelari i njihove obitelji (0,76 – 4,04 %) te dermatološki pacijenti s alergijskim dermatozama (1,2 – 6,7 %) (22).

Alergijska reakcija na propolis najčešće se manifestira kao kontaktni dermatitis nakon topikalne primjene, iako su moguće i reakcije u obliku rinitisa, konjuktivitisa, upale i ulceracija sluznice usta, bronhospazma s otežanim disanjem, vrućicom, urtikarijom, glavoboljom i mučninom. Zabilježen je i jedan slučaj anafilaktičkog šoka.

Propolis ima složen sastav koji uključuje (do sada otkrivenih) 26 alergena. Glavni su alergeni esteri kafeinske i cimetine kiseline. Te supstance mogu biti prisutne i u drugim proizvodima biljnog podrijetla, primjerice peruanskom balzamu ili eteričnim uljima, što može dovesti do križne alergijske reakcije. Najvažniji kontaktni alergen identificiran u propolisu jest komponenta LB-1, koja se sastoji uglavnom od estera kafeinske kiseline. Drugi je fenetil-ester kafeinske kiseline (CAPE), koji se nalazi u manjim količinama od LB-1. Treći kontaktni alergen u propolisu koji je važan jest benzil-salicilat. On kod osoba alergičnih na propolis može dovesti do križne reakcije nakon korištenja kozmetike koje ga sadrže (22).

#### **2.1.4. Biljna ulja**

Posljednjih godina u porastu je primjena ekonomičnih kućnih pripravaka koji preveniraju oralne bolesti inducirane plakom, pa tako i velikog broja biljnih ulja koja se istražuju zbog antibakterijskih svojstava, poput sezamova, maslinova, kokosova ili suncokretova ulja. Malobrojne studije potvrđuju kako ispiranje uljem djeluje protiv *Sm*. Iako se čini da je ispiranje uljem efektivna terapija, ipak je potrebna dovoljna motivacija da bi se ta navika usvojila i prihvatila. Kako bi se ta teškoća prevladala, može se koristiti i metoda masaže desni uljem. Takva masaža mehanički uklanja biofilm, stimulira cirkulaciju gingive i jača

njezin imuni odgovor. Sezamovo ulje ima antifungicidno i antioksidativno djelovanje, a kokosovo ulje (Slika 4.) ima antimikrobni efekt protiv velikog spektra mikroorganizama nađenih u ljudskom tijelu. Budući da cijena dentalnih usluga stalno raste, u siromašnim zemljama, u kojima dentalna njega nije dostupna prosječnom čovjeku, takve ekonomične pomoćne metode bile bi veoma korisne.

Tako je jedna indijska studija pokušala smanjiti broj oralnih mikroorganizama odgovornih za karijes i parodontitis metodom masaže desni uljem tijekom 10 minuta, i to kod siromašnijih socioekonomskih grupa. Ispitano je kako tri ulja – sezamovo, maslinovo i kokosovo – utječu na smanjenje broja *Sm* i laktobacila. Mjereni su indeks plaka i gingive, a rezultat je uspoređen s gelom CHX-a, koji je također primijenjen metodom masaže. Pronađena je značajna redukcija smanjenja svih bakterija i poboljšanje svih indeksa, ali ne i statistički značajna razlika među skupinama. Autori zaključuju da bi ispitivana ulja mogla poslužiti kao vrijedan preventivni agens među ekonomski slabije stojećim pučanstvom (23).

Kokosovo ulje bilo je predmet još jednog istraživanja zbog svog sastava laurinske kiseline. Laurinska kiselina, koje u kokosovu ulju ima 45 – 50 %, ima dokazano protuupalno i antimikrobno djelovanje. Kod 60 ispitanika tinejdžerske dobi s plakom induciranim gingivitisom u dnevnu higijensku rutinu uvedeno je ispiranje uljem. Primijećena je statistički značajna razlika u indeksima plaka i gingive, koji su se smanjivali kako je istraživanje odmicalo u kasnije faze. Zaključak istraživanja bio je da bi kokosovo ulje, kao lako dostupna namirnica, moglo biti pomoćno sredstvo u reduciranju plaka i upale gingive (24).

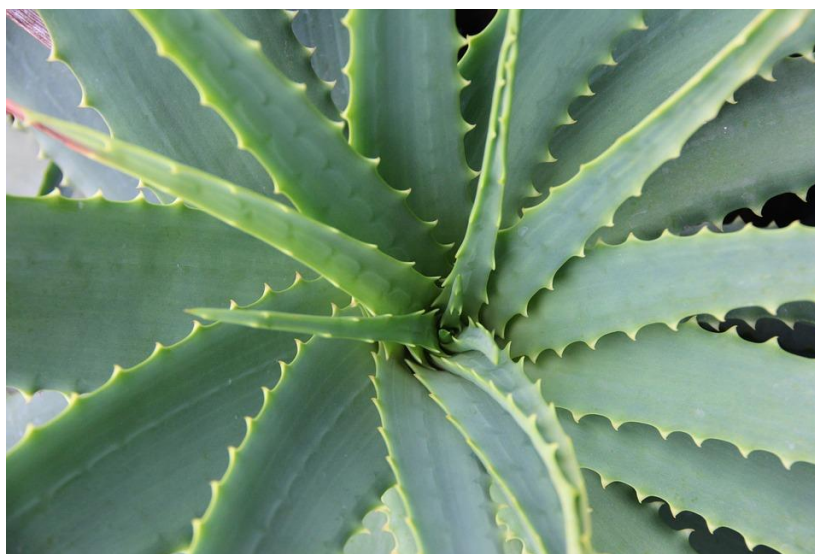


Slika 4. Kokosovo ulje. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

### 2.1.5. Aloe vera

Aloe vera (Slika 5.) još je jedna biljka koja pokazuje brojne dobrobiti za ljudsko zdravlje. Ta biljka slična kaktusu u svojim listovima punim gela sadrži kompleksnu smjesu 75 različitih sastavnica, uključujući minerale, enzime, šećere, lignin, saponine, sterole, aminokiseline i salicilnu kiselinu. Gel aloe vere ima protuupalno, antibakterijsko, antioksidativno i hipoglikemično svojstvo te djeluje pozitivno na imunološki sustav. Neka su istraživanja čak pokazala da je gel aloe vere djelovao jednako poput nekih komercijalnih zubnih pasta.

Sljedeća studija usporedila je djelovanje aloe vere i CHX-a na parodontno zdravlje u obliku otopine za ispiranje usta. Obje su skupine pokazale pozitivno djelovanje na gingivno zdravlje te između njih nije bilo statistički značajne razlike, zbog čega bi se aloe vera mogla koristiti kao alternativa CHX-u za prevenciju i liječenje gingivitisa (25).



Slika 5. Aloe vera. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

### 2.1.6. Kurkuma

Turmerik, gomolj biljke *Curcuma longa* (Slika 6.), aromatični je žućkasto-narančasti začin. Narančasta srž unutar gomolja izvor je turmeričkog praha, poznatog po brojnim dobrobitima. Ima dokazana svojstva poput protuupalnog, antioksidativnog, antimikrobnog,

imunostimulirajućeg, antiseptičkog i antimutagenog djelovanja. Aktivne su komponente turmerika flavonoidi kurkuminoidi. Najpoznatiji je kurkumin, kojemu se pripisuju navedena ljekovita svojstva (26).

Guimaraes i suradnici proučavali su kako kurkumin modulira imuni odgovor kod umjetno inducirane parodontne bolesti kod štakora. Nakon što je kurkumin dan štakorima oralnim putem, mjerila se ekspresija interleukina (IL)-6, tumor-nekrotizirajućeg faktora (TNF)- $\alpha$  i prostaglandin E2 sintaze kako bi se analizirao imuni odgovor. Kurkumin je učinkovito inhibirao gene odgovorne za ekspresiju citokina. Time je značajno smanjio upalni infiltrat i povećao broj fibroblasta i kolagena. Iako su potrebna daljnja istraživanja, kurkumin je pokazao terapijski potencijal kod tog kroničnog upalnog stanja (27).



Slika 6. *Curcuma longa*. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Pulikkotil i suradnici istraživali su utjecaj kurkumina, CHX-a i CHX-metronidazola na razinu IL-1 $\beta$  i kemokina CCL28 na eksperimentalni gingivitis na ljudskom modelu. 60 zdravih ispitanika slučajnim odabirom podijeljeno je u tri skupine s topikalnim gelom. Svaki gel nanosili su dva puta dnevno kao jedini oblik oralne higijene tijekom 29 dana. Izmjereni su parodontni indeksi te nivo istraživanih citokina u gingivnoj tekućini. Porast citokina u skupini s kurkuminom i CHX-metronidazolom bio je značajno manji od grupe s CHX-om. Zaključak

je da je protuupalni učinak kurkumina sličan kombinaciji CHX-a i metronidazola, a superioran u odnosu na sami CHX, kada govorimo o navedenim citokinima (28).

U još jednoj studiji istraživači su usporedili turmerični gel s 0,2%-tnim gelom CHX-a. Zaključeno je da gel CHX-a, kao i turmerični gel, mogu biti učinkoviti kao dodatak mehaničkoj kontroli plaka i gingivitisa. CHX se u tom smislu pokazao uspješnijim, vjerojatno zbog svog afiniteta za zubna tkiva (29).

Još jedna zanimljiva studija uspoređivala je učinak čipa CHX-a i kurkumin kolagena kod 60 pacijenata s kroničnim parodontitisom. Tehnikom *split-mouth* odabrano je 120 površina s dubinama džepova od 5 mm i više. Na jednoj strani čeljusti primijenjen je CHX, a na kontralateralnoj kurkumin. U objema skupinama primijećena je redukcija plaka i gingivnih indeksa, kao i poboljšanje mikrobioloških parametara. Ipak, na kraju studije skupina s CHX-om pokazala je značajnije poboljšanje u svim parametrima (30).

Hugar i suradnici proučavali su utjecaj aplikacije gela CHX-a i kurkumina kao pomoćni oblik terapije SRP-u. U rezultatima su obje skupine pokazale poboljšanje parodontnih parametara, no veće smanjenje parametara bilo je u skupini s gelom kurkumina. Zaključak je da kurkumin pokazuje bolje rezultate kod blažih do srednjih oblika parodontnih džepova u pacijenata s kroničnim parodontitisom i da bi se mogao koristiti kao pomoćna terapija mehaničkoj terapiji (31).

I u sljedećoj studiji proučavana je uloga kurkumina kao pomoćnog agensa pri mehaničkoj terapiji. Odabrane su kontralateralne površine kod 30 pacijenata s kroničnim parodontitisom, s džepovima dubine od 5 ili više mm. Pored SRP-a, na jednoj je strani primijenjen i gel kurkumina. Rezultati su pokazali smanjenje indeksa plaka, gingivnog indeksa, dubine džepova, gubitka pričvrstka i mikrobioloških pokazatelja (neki od glavnih parodontopatogena) na strani tretiranoj kurkuminoj i mehaničkom terapijom, u odnosu na stranu tretiranu samo mehaničkom terapijom (32).

Najafi i suradnici uspoređivali su utjecaj CHX-a, kurkumina, kurkumina kombiniranog s fotodinamskom terapijom i samu fotodinamsku terapiju na jedan od glavnih parodontopatogena *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Metode su pokazale uspješnost sljedećim slijedom: najuspješnijim se pokazao CHX, zatim kombinacija fotodinamske terapije i kurkumina, kurkumin i na kraju fotodinamska terapija (33).

Anuradha i suradnici također su proučavali kurkumin kao potencijalnu pomoć mehaničkoj terapiji. Na kontralateralnim stranama primijenjen je SRP, odnosno SRP s gelom



kurkumina. U objema skupinama primijećeni su poboljšani parodontni parametri te je smanjena dubina sondiranja i gubitak kliničkog pričvrstka, no statistički značajna razlika bila je samo u indeksu plaka i gingivnom indeksu (34).

Jedno indijsko istraživanje također je usporedilo zlatni standard kemijske terapije parodontitisa i kurkumin kao prirodni agens, pomoću tehnike *split-mouth*. Obje skupine pokazale su smanjenje kliničkih parametara (dubine sondiranja i gubitka pričvrstka) i mikrobioloških parametara. Ipak, kurkumin je pokazao bolje rezultate kod kliničkih parametara (35).

Kao pomoćno sredstvo SRP-u, 1%-tni gel kurkumina bio je predmet još jednog istraživanja u kojemu je sudjelovalo 25 pacijenata s kroničnim parodontitisom. Tehnikom *split-mouth* odabrani su džepovi dubine od 5 i više milimetara. Slično kao u prethodnim istraživanjima, na jednoj strani primijenjen je samostalno SRP, dok je na drugoj strani primijenjena kombinacija SRP-a i kurkumina. Klinički i mikrobiološki parametri (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*) u eksperimentalnoj skupini bili su značajno bolji u odnosu na kontrolnu skupinu, i to šest mjeseci nakon terapije (36).

Drukčiji pristup primijenili su Gu i suradnici kemijskom modifikacijom kurkumina razvivši 4-metoksikarbonil kurkumin s boljom topljivosti i vezivanjem za cink. Takav kurkumin ima bolja inhibitorna svojstva na proupalne citokine i MMP *in vitro*, u staničnoj kulturi te na životinjskom modelu s parodontnom upalom. Terapeutski potencijal kemijski modificiranih kurkumina može prevenirati oštećenja tkiva tijekom kroničnog upalnog parodontnog procesa te smanjiti rizik sistemskih bolesti povezanih s tim lokalnim poremećajem (37).

Guimaraes i suradnici istraživali su potencijalni protuupalni učinak sistemske primjene kurkumina na parodontnu bolest *in vivo*. Parodontna bolest eksperimentalno je inducirana kod štakora te im je kurkumin davan sistemski u dvije doze tijekom 15 dana (30 i 100 mg/kg). Rezultati su pokazali da kurkumin nije prevenirao resorpciju alveolarne kosti, ali je imao potentan protuupalni učinak. Uspješno je inhibirao citokinske gene, reducirao upalni infiltrat te povećao udio kolagena i broj fibroblasta (38).

### 2.1.7. Eterična ulja

U skupini antiseptika eterična ulja smatraju se najmanje toksičnima, pogotovo u fazi zacjeljivanja. Zacjeljivanje je dinamičan proces koji uključuje koordiniranu akciju stanica, ekstracelularnog matriksa i citokina. Fibroblasti igraju bitnu ulogu zbog svoje proliferacije i sinteze ekstracelularnog matriksa, kontroliraju proizvodnju kolagena te su važni za održavanje zdravog parodonta.

Sljedeća studija proučava *in vitro* utjecaj CHX-a i eteričnih ulja u obliku otopina za ispiranje na ljudske fibroblaste kako bi se otkrio najmanje toksičan agens. Osim CHX-a, analizirali su se sljedeći sastojci eteričnih ulja u otopini – timol (0,064%-tni), eukaliptol (0,092%-tni), metil-salicilat (0,06%-tni) i mentol (0,042%-tni); kao i uvarci kadulje, kamilice i nevena. Ljudski fibroblasti kultivirani su u inkubacijskom mediju koji je sadržavao ispitivane supstance. Nakon 24 do 48 sati ispitani su morfologija stanica, rast stanica i apoptoza. Ekspozicija stanica CHX-u, eteričnim uljima i kadulji uzrokovala je promjenu morfologije stanica. Nakon CHX-a stanice su poprimile izduženi oblik, dok su stanice izložene eteričnim uljima i kadulji bile manje i kontrahirane. Spomenuti agensi smanjili su proliferaciju fibroblasta i stimulirali staničnu smrt. Obje reakcije na eterična ulja bile su ovisne o dozi. Ekspozicija stanica kamilici ili nevenu nije promijenila staničnu morfologiju ili proliferaciju. Time je pokazano da eterična ulja, CHX i kadulja imaju negativan utjecaj na biologiju fibroblasta (39).

Limunska trava (Slika 7.), odnosno njezino eterično ulje ima mnoge zdravstvene prednosti: antibakterijsko, protugljivično, antioksidativno, antiseptično, adstringentno, protuupalno, analgetsko i antipiretičko djelovanje. Jedno je istraživanje usporedilo djelovanje 0,25%-tne otopine ulja limunske trave i 0,2%-tnog CHX-a na plak i gingivitis. Limunska trava pokazala je veću redukciju plaka i gingivitisa, a razlika je bila statistički značajna (40).

Istraživači preglednih radova slažu se da su standardizirane formulacije otopina za ispiranje s eteričnim uljima u dugoročnoj upotrebi pouzdana alternativa otopinama s CHX-om, iako je CHX općenito ipak pokazao bolje rezultate u parametrima upale gingive. Eterična ulja djeluju na kariogene bakterije i parodontopatogene, reduciraju plak, suprimiraju proupalni odgovor te poboljšavaju parodontne parametre. Neka od najviše istraživanih eteričnih ulja, odnosno sastavnica eteričnih ulja jesu ulje čajevca, linalol,  $\alpha$ -terpineol, timol, eukaliptol, mentol i metil-salicilat (41 – 45).



Slika 7. Limunska trava. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

### 2.1.8. Ostalo

Indijski orah tropsko je drvo čije su se voće, kora i lišće tradicionalno koristili u tretiranju oralnih i želučanih ulceracija, probavnih tegoba, astme, dispepsije, upalnih bolesti i mnogih drugih. Postao je zanimljiv istraživačima zbog svog protuupalnog i protumikrobnog djelovanja te je *in vitro* pokazao djelovanje protiv gljivica, *Sm*, *Streptococcus (S.) mitis*, *S. sanguis*, *S. sobrinus* i *Lactobacillus (L.) casei*, koji su prvi kolonizatori dentalnog plaka. Zubna pasta sa sastojkom te biljke pokazala je antimikrobno djelovanje protiv *Candida tropicalis*, *Candida stellatoidea* i *Lactobacillus acidophilus (La)*.

Gomes i suradnici proveli su *in vivo* istraživanje utjecaja otopine za ispiranje s 10 % indijskog oraha na redukciju plaka i gingivitisa u usporedbi s CHX-om. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine, a one su koristile su 10%-tni indijski orah, 0,12%-tni CHX i placebo. Samo u placebo skupini nije se pokazala značajna redukcija plaka i gingivitisa, a između skupina s CHX-om i indijskim orahom nije bilo statistički značajne razlike (46).

Ulje arimedadi tradicionalno se koristi u ajurvedskoj medicini kod parodontalnih problema poput krvarenja desni, lošeg zadaha, otečene gingive, klimavih zuba i slično. Može se koristiti mućkanjem i grgljanjem. Gaurao i suradnici usporedili su to ulje sa zlatnim standardom. Na 45 ispitanika primijenjen je SRP, nakon čega su ispirali usta s 0,2%-tnom

otopinom CHX-a, odnosno otopinom koja sadrži ulje arimedadi. Arimedadi je pokazao rezultate usporedive s CHX-om te bi mu mogao biti alternativa (47).

*Houttuynia cordata* ili biljka kameleon često se upotrebljava u zdravstvene svrhe u Japanu. S obzirom na njezin antibiotski, protuupalni učinak (inhibiranjem IL-8) te sposobnost stimuliranja ljudskih keratinocita bez citotoksičnih efekata, postavlja se pitanje može li djelovati blagotvorno i na usnu šupljinu. Otkriveno je da ima umjereni antimikrobni učinak protiv nekih oralnih mikroorganizama poput *Fusobacterium nucleatum*, *Sm* i *Candida albicans* (*Ca*) te mogućnost sprječavanja stvaranja biofilma. Nije pokazala citotoksični učinak na ljudske epitelne stanice, već dodatno inhibira proizvodnju proupalnih medijatora koje uzrokuje *Porphyromonas gingivalis* putem oralnih keratinocita (48).

Devanand i suradnici proučavali su kombinaciju cimeta i biljke haritaki (*Terminalia chebula*) na plak s obzirom na njihovo antibakterijsko i protugljivično djelovanje. U usporedbi s CHX-om, bolje rezultate u smanjenju plaka pokazao je CHX, međutim razlika nije bila statistički značajna (49).

Biljka arak (*Salvadora persica*) koristi se u oralnoj higijeni već stoljećima u obliku štapića za žvakanje u zemljama u razvoju. Sugerira se da ima antibakterijsko djelovanje, uz mogućnost mehaničkog uklanjanja plaka. Priprema se od korijenja i grančica biljke. Pronađeno je da sadrži velike količine klorida, kalcija, fluorida, silicija, vitamina C, tanina, alkaloid-trietilamin, sterole i flavonoide. Već je dokumentirano protukarijesno djelovanje te biljke, pa su djelovanje na glavne parodontopatogene *in vitro* istražili Jelvehgaran i suradnici. *Salvadora persica* pokazala je značajnu antimikrobnu aktivnost protiv *Porphyromonas gingivalis*, a neznatnu protiv *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, u usporedbi s 0,2%-tnim CHX-om i kontrolom (2).

Još neki biljni pripravci, poput nara (*Punica granatum*) (Slika 8.) i crnog papra (*Piper nigrum*), bili su predmet istraživanja, no u ovom slučaju kao otopina za ispiranje u tušu za oralnu higijenu. Biljna otopina značajno je smanjila indeks plaka, dok je otopina CHX-a pokazala bolje rezultate u smanjenju krvarenja gingive. Ostali parametri, poput dubine džepa i broja mikroba, bili su slični u objema skupinama (50).



Slika 8. *Punica granatum*. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Tanini pripadaju skupini polifenola (metaboliti biljaka) te zbog njihove antibakterijske aktivnosti raste interes za njihovom upotrebom u tretiranju parodontne bolesti. To duguju precipitaciji mikrobnih proteina, čime sprječavaju razvoj mikroorganizama, dok je drugi mehanizam djelovanja povećanje antioksidativne sposobnosti oralnih tekućina. Polifenoli i tanini glavne su supstance drva perzijskog hrasta (*Quercus brantii*), koje se tradicionalno koristilo u Iranu za tretiranje površinskih ozljeda i lokalnih upala zbog svog, uz sve navedeno, i hemostatskog, protuupalnog te antinociceptivnog djelovanja. Koriandar *Coriandrum sativum* još je jedna biljka koja se tradicionalno koristila u Iranu i sadrži tanine. Budući da njihovo djelovanje kod parodontne bolesti još nije istraženo, u sljedećoj studiji istražen je učinak biljnog gela koji sadrži kombinaciju ekstrakata spomenutih biljaka, apliciranog subgingivno u parodontne džepove, nakon SRP-a, kod pacijenata s umjerenim kroničnim parodontitisom. Korištena je tehnika *split-mouth*, a pokazalo se da nema statistički značajne razlike između eksperimentalne i kontrolne strane te da biljni gel s SRP-om nije imao bolji učinak od samog SRP-a (51).

Biljka tulsi (*Ocimum sanctum*), znana kao „sveti bosiljak“, spominje se još u antičkoj literaturi kao eliksir života i lijek za razne bolesti, poput upale grla, probavnih i metaboličkih tegoba, poremećaja reproduktivnog i živčanog sustava. Zbog njezina velikog medicinskog potencijala u sljedećem je istraživanju prvi put ispitano njezino djelovanje na nakupljanje plaka i gingivitis u usporedbi sa zlatnim standardom CHX-om i fiziološkom otopinom. Rezultati su

pokazali značajno smanjenje krvarenja gingive i indeksa plaka, koji su bili jednaki rezultatima CHX-a. Time se pokazalo da bi ispitana biljka mogla biti alternativa CHX-u jer nema štetnih nuspojava (52).

Arapska guma (*Acacia arabica*) poznata je još od drevnog Egipta, pa se nazivala i „egipatskom gumom“. Sastoji se od kompleksne smjese kalcijevih, magnezijevih i kalijevih soli arapske kiseline. Sadrži tanine, koji imaju adstringentno i hemostatsko svojstvo te ubrzavaju cijeljenje, te nekoliko enzima poput oksidaza, peroksidaza i pektinaza, koje pokazuju antimikrobna svojstva. Kora te biljke koristi se u tretiranju stomatitisa, krvarenja gingive i poboljšanja apetita. Neka su istraživanja pokazala da arapska guma može inhibirati ranu formaciju plaka, iako je upitno ima li dugoročniji učinak. Kratkoročni učinak komercijalno dostupnog gela *Acacia arabica* pokazao se jednako učinkovitim kao učinak CHX-a na plak i upalu gingive. Osim toga, gel *Acacia arabica* može se koristiti dugoročno, za razliku od CHX-a, koji uzrokuje diskoloraciju zuba i ima neugodan okus. Prah biljke *Acacia arabica* formulacija je koja ima sličan sastav kao i njezin gel. Sljedeća studija želi utvrditi kratkoročne kliničke i mikrobiološke učinke gela i praha u redukciji plaka i upali gingive kod ispitanika s gingivitisom te ih usporediti s 1%-tnim gelom CHX-a. Biljni gel i prah pokazali su poboljšanje svih ispitivanih parametara, a ono je usporedivo s gelom CHX-a, s tim da između gela i praha nije bilo statistički značajne razlike (53).

Obična celinščica (*Prunella vulgaris L.*) još je jedna medicinski vrijedna biljka s citoprotektivnim, antioksidativnim, antivirusnim i protuupalnim djelovanjem. Bila je popularna u tradicionalnoj europskoj medicini u 17. stoljeću. Njezina je glavna sastavnica rosmarinska kiselina, fenolni antioksidans čiji sadržaj može doseći i 6 %. Fitokemijske studije pronašle su još brojne biološki aktivne molekule. *Macleya cordata* sljedeća je biljka koja sadrži alkaloide, od kojih su neki među najaktivnijim antimikrobnim spojevima u svijetu biljaka. Zanimljivo je kako ti alkaloidi pokazuju tkivno specifično djelovanje, ali molekularna podloga njihove farmakološke aktivnosti još nije istražena. Pokazuju antimikrobni, protuupalni, antimitotični, citostatski i anestetički učinak. Ipak, alkaloidi sličnih biljaka u nekim su istraživanjima pokazali citotoksično djelovanje, ponegdje usporedivo s toksičnošću CHX-a, dok u nekim istraživanjima to nije potvrđeno. Osim toga, neki autori navode povećan rizik za maksilarnu vestibularnu leukoplakiju nakon dugog korištenja (5 godina) oralnih proizvoda s 0.03% alkaloida sanguinarije (54, 55).

U sljedećem istraživanju ispitan je učinak biljne paste za zube (ekstrakti *Prunella vulgaris* (0,5 %) i *Macleya cordata* (0,005 %)) na kontrolu gingivitisa. Izmjereni su parodontološki parametri na 40 dobrovoljaca. Biljna je pasta u odnosu na placebo pastu bez biljnih sastojaka uspješnije reducirala simptome upale gingive (54).

Pušenje je najvažniji bihevioralni faktor za stanje parodontitisa. Dublja inhalacija, prolongirani kontakt i vrijeme apsorpcije, koji se povezuju s pušenjem kanabisa (Slika 9.), mogli bi sudjelovati u etiologiji parodontne bolesti. Provedena je prospektivna kohortna studija na 903 sudionika na Novom Zelandu. Sudionici su podijeljeni u tri skupine. 293 sudionika nisu konzumirala kanabis, 428 njih bilo mu je eksponirano ponekad, a često njih 182. Pronađeni gubitak pričvrstka u spomenutim grupama iznosio je redom 6,5 %, 11,2 % i 23,6 %. Autori zaključuju da bi kanabis mogao predstavljati faktor rizika za parodontnu bolest, a taj je faktor neovisan o pušenju duhana (56).



Slika 9. Kanabis. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

## 2.2. Karijes

Zubni karijes nastaje međusobnim djelovanjem više osnovnih čimbenika, poput nasljednih karakteristika (morfologija zuba, razmaknutost zuba, sastav sline), okoline (fluoridi u hrani i vodi, prehrana, higijenske navike) te mikroorganizama. Istraživanja su pokazala da su streptokoki i laktobacili potencijalni tvorci kiselina koje uzrokuju zubni karijes. *Sm* se danas smatra najraširenijim karijesogenim mikroorganizmom. Budući da je karijes, među ostalim, i infektivna bolest, bilo bi logično pretpostaviti da će prirodne tvari koje djeluju antibakterijski pomoći u kontroli karijesa (57).

### 2.2.1. Nim i arak

Zanimljive biljke čije su se grančice tradicionalno koristile poput četkica za zube nalazimo u južnoj Indiji. Jedna *in vitro* studija usporedila je učinkovitost četiriju različitih štapića za žvakanje na *La* i *Sm* kao jedne od najvažnijih bakterija za inicijaciju i progresiju karijesa. To su bile drvenaste biljke nim (*Azadirachta indica*), mango (*Mangifera indica*), arak (*Salvadora persica*) (Slika 10.) i drvo banjan (*Ficus bengalensis*). Koristili su se vodeni ekstrakti s 10%-tnom, 25%-tnom i 50%-tnom koncentracijom, a antimikrobna aktivnost procjenjivala se pomoću zone inhibicije na hranjivom agru sa *Sm* i *La*. Nim se pokazao najuspješnijim u borbi protiv *Sm*, dok je arak bio superioran protiv *La*. Antimikrobna učinkovitost rasla je s koncentracijom biljnog ekstrakta. Drvo banjan nije pokazalo aktivnost protiv ispitanih mikroorganizama. Autori navode da bi štapići za žvakanje mogli biti dobra alternativa klasičnim zbućnim četkicama u ruralnim dijelovima Indije jer su lako dostupni, ekonomični te imaju učinak usporediv s klasičnim četkicama za zube (58).

Još je jedna studija istražila nim i mango kao jeftine, jednostavne i učinkovite metode kontrole plaka, i to na *Sm*, *S. salivarius*, *S. mitis* i *S. sanguis* kao bakterije bitne za razvoj zubnog karijesa. Ekstrakt manga u 50%-tnoj koncentraciji pokazao je maksimalnu inhibicijsku sposobnost protiv *S. mitis*, a nim u 50%-tnoj koncentraciji protiv *Sm*. Nim je i u 5%-tnoj koncentraciji pokazao nešto inhibicijske sposobnosti, dok mango nije. Autori preporučuju korištenje obaju štapića u kombinaciji za postizanje maksimalnog učinka (59).





Slika 10. Arak (*Salvadora persica*). Preuzeto s dopuštanjem izdavača iz: (7).

Osim vodenog ekstrakta, i ulje nima u 5%-tnoj koncentraciji pokazalo se učinkovitim protiv formiranja plaka. S obzirom na to da CHX ima svoje nuspojave u vidu obojenja zuba, biljne alternative bez nuspojava ili s manje njih čine se kao privlačno rješenje (60).

Bhati i suradnici uspoređivali su *in vivo* antimikrobni učinak aloe vere i misvaka (*Salvadora persica*) sa zubnom pastom s fluorom. Za studiju je odabrano 60-ero djece s indeksom karijesa, ekstrakcija i ispuna (KEP) 0 te su podijeljeni u četiri skupine. Skupina A nije koristila zubnu pastu, skupina B koristila je zubnu pastu s fluorom, skupina C zubnu pastu s aloe verom, a skupina D pastu s misvakom. Uzorci sline prikupljeni su drugi dan te nakon 15 i 30 dana. Rezultati su pokazali da se u skupini A povećao broj *Sm*, u skupini B on se smanjio za 83,7 %, u skupini C za 80,94 % te u skupini D za 83,5 %. Time su se aloe vera i misvak pokazali kao dobra alternativa fluoridima u smislu antimikrobnog učinka (61).

Još jedna studija potvrdila je antiplak-učinak misvaka. U trostruko slijepoj studiji sudjelovalo je 350 ispitanika koji su upućeni da četkaju zube s neoznačenom pastom dva puta dnevno po dvije minute. Uzorci plaka prikupljeni su nakon drugog i četvrtog tjedna. Rezultati su pokazali statistički značajnu redukciju plaka kod onih koji su koristili pastu s misvakom (62).

### 2.2.2. Zeleni čaj

Čaj je infuzija osušenih listića biljke čajevac (*Camellia sinensis*), koja sadrži mnoštvo bioaktivnih komponenti poput polifenola, flavonoida i katehina, za koje se smatra da djeluju blagotvorno na ljudsko zdravlje. Spomenute komponente imaju antibakterijsku aktivnost, inhibiraju bakterijsku i salivarnu amilazu te produkciju kiselina.

Hambire i suradnici uspoređivali su utjecaj otopina za ispiranje s 0,2%-tnim CHX-om, 0,05%-tnim natrijevim fluoridom te 0,5%-tnim ekstraktom čajevca na akumulaciju plaka i stanje gingive u djece. Nakon dva tjedna gingivni parametri i parametri plaka smanjili su se u svim eksperimentalnim skupinama. Antiplak-učinkovitost utvrđena je u svim skupinama, a najviša je bila u skupini s ekstraktom *Camellia sinensis*. CHX i ekstrakt čajevca pokazali su podjednak učinak na stanje gingive, a bolji od natrijeva fluorida. Autori zaključuju da bi čajevac trebao biti dodatno istražen kao povoljan, učinkovit i u dugotrajnoj upotrebi siguran dodatak oralnoj higijeni (63).

Osim polifenola i katehina, zeleni i crni čajevi sadrže i značajne količine fluorida, od 0,57 mg/l do 3,72 mg/l. Prije gotovo 40 godina u jednom je istraživanju utvrđena obrnuta korelacija između dnevne količine konzumiranog čaja i KEP indeksa. Ipak, neki istraživači protukarijesnu učinkovitost zelenog i crnog čaja pripisuju više polifenolima i katehinima nego fluoridima (64).

U nekoliko *in vivo* studija proučavan je odnos čaja i KEP indeksa. Pronađeni su značajno manji KEP indeks i indeks plaka u djece koja su redovito pila jednu do tri šalice čaja dnevno u odnosu na onu koja su pila jednu do dvije šalice tjedno (64). Druga studija, provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu, zaključuje da su 14-godišnjaci koji su konzumirali čaj (sa šećerom ili bez njega) imali značajno manji KEP od onih koji su pili kavu (65). U jednoj japanskoj studiji istraživači su utvrdili povezanost konzumacije čaja sa smanjenim rizikom za gubitak zuba (66).

Ferrazzano i suradnici testirali su učinkovitost ekstrakta zelenog čaja u smanjenju *Sm* i laktobacila u slini. 66 mladih ispitanika bilo je podijeljeno u dvije skupine, jednu koja je ispirala usta s 40 ml eksperimentalne otopine s ekstraktom zelenog čaja (grupa A) i jednu koja je ispirala usta placebo otopinom (grupa B). Ispitanici su ispirali usta po jednu minutu, tri puta dnevno tijekom tjedan dana. Uzorci sline prikupljeni su na početku, nakon četvrtog i nakon sedmog dana. Rezultati su pokazali da je u 60 % ispitanika grupe A značajno smanjena razina *Sm*, a u njih 42,4 % smanjila se razina laktobacila u odnosu na placebo skupinu (67).

U dvostruko slijepoj studiji 60-ero djece (od 8 do 12 godina) slučajnim je odabirom podijeljeno u dvije skupine. Ispitanicima je objašnjeno da ispiru usta 0,05%-tnom otopinom natrijeva fluorida odnosno 0,5%-tnom otopinom zelenog čaja dva puta dnevno tijekom dva tjedna. Razine *Sm* i laktobacila izmjerene su prije i nakon dva tjedna korištenja otopina. Autori su zaključili da su obje skupine postigle značajnu redukciju bakterija u slini te da su rezultati između skupina bili usporedivi. Time se zeleni čaj pokazao kao potencijalna alternativa natrijevu fluoridu, bez neželjenih nuspojava (68).

Jedna brazilska studija traži odgovor na pitanje o koncentraciji fluorida i aluminijskih iona u biljnim, crnim, gotovim i uvezenim čajevima s obzirom na rizike za opće i oralno zdravlje koje predstavljaju fluoridi i aluminij. Prikupljeno je 177 uzoraka biljnih i crnih čajeva, 11 vrsta uvoznih čajeva, 21 vrsta već gotovih čajeva, od kojih su svi dostupni u Brazilu. Podijeljeni su u četiri skupine: 1. biljni čajevi, 2. brazilski crni čajevi, 3. uvozni zeleni čajevi, 4. već gotovi (unaprijed pripremljeni) čajevi. Fluoridni i aluminijski ioni analizirani su ion-selektivnom elektrodom i atomskom apsorpcijom. Razine fluorida i aluminijskih iona bile su jako niske u biljnim čajevima, dok su u crnim i unaprijed pripremljenim čajevima bile visoke. Ipak, razine aluminijskih iona u svim uzorcima bile su sigurne za ljudsko zdravlje. Autori preporučuju oprez s čajevima *Camellia sinensis* i nekim gotovim čajnim pripravcima s obzirom na gornji limit od 0,07 mg F/kg na dan i opasnost od dentalne fluorozе kod djece (69).

Neturi i suradnici također su istraživali utjecaj zelenog čaja na *Sm* u usporedbi s CHX-om i običnom vodom. Studija je obuhvatila 30 ispitanika u dobi od 20 do 25 godina, a oni su bili podijeljeni u tri skupine. Uzorci plaka uzeti su prije i nakon ispiranja usne šupljine ispitanika s 10 ml otopina tijekom jedne minute. Uzorci plaka prikupljeni su 5 minuta nakon ispiranja. Testovi su pokazali da su zeleni čaj i CHX pokazali značajno smanjenje broja *Sm* u odnosu na običnu vodu te da su podjednako učinkoviti (70).

Zanimljiva studija usporedila je antimikrobni učinak CHX-a, natrijeva fluorida, fluorida s eteričnim uljima, aluminijskih iona, zelenog čaja te češnjaka s limunom, sve u obliku otopina za ispiranje. Cilj je bio ispitati učinak prirodnih formulacija na kariogene bakterije kao alternative široko upotrebljavanim kemijskim otopinama za ispiranje. Koncentracije aktivnih tvari bile su 0,2 % za CHX, 0,05 % za natrijev fluorid, 0,05 % za fluorid s eteričnim uljima te 0,02 M za aluminij. Ispitivao se učinak na *Sm*, laktobacile te *Ca*. Mikrobi su izolirani iz sline djece s uznapredovalim karijesom rane dobi. Korištena je agar-difuzijska metoda sa zonom minimalne inhibicije. Protiv *Sm* i laktobacila najuspješnijim se pokazao CHX, a zatim češnjak s limunom.

Ipak, protiv *Ca* najuspješnijim se pokazao češnjak s limunom, čime je ta otopina u istraživanju pokazala najviše obećavajuće rezultate (71).

### 2.2.3. Propolis

Propolis je smolasta smjesa koju proizvode pčele, a pokazuje antimikrobna, protuupalna, citostatska i kariostatska svojstva.

Mohsin i suradnici istraživali su utjecaj zubne paste s propolisom na broj *Sm* u slini mladih pacijenata. Pronađena je statistički značajna razlika u smanjenju broja *Sm* između prvog i četvrtog tjedna korištenja paste (72).

Ekstrakt propolisa koristio se u još jednom istraživanju *in vivo*, u kojem su djeca dobila vodicu za ispiranje s propolisom te se nakon sat vremena mjerila količina *Sm*. Rezultat je bio statistički značajan na strani propolisa, a popratnih nuspojava nije bilo (73).

U drugoj studiji *in vivo* pratila se količina *Sm* nakon sat vremena i tjedan dana nakon korištenja vodice za ispiranje s propolisom, pri čemu su ispitanici zadržali svoje stare higijenske navike. Smanjenje broja *Sm* utvrđeno je kod 49 % ispitanika, kod 26 % njih nije bilo razlike, dok je kod 25 % ispitanika došlo do povećanja broja *Sm* (74).

Nagesh i suradnici uspoređivali su zubnu pastu s propolisom, zubnu pastu „Colgate total“ te zubnu pastu s biljkom arak, a one su se tim redoslijedom pokazale uspješnima u borbi protiv marginalnog gingivalnog plaka (75).

Zanimljiva studija uspoređuje učinak vodice za ispiranje s 2 % propolisa (bez alkohola), vodice s 0,12% CHX-a te kontrole na broj *Sm* i laktobacila. Propolis se pokazao superiornim u smanjenju broja salivarnih *Sm* u odnosu na CHX i kontrolu nakon 14 te nakon 28 dana. Također je pokazao statistički značajan učinak na laktobacile u odnosu na CHX nakon 28 dana. Mjerio se i broj *Sm* nakon 45 dana, 17 dana nakon terapijskog perioda od 28 dana, te je i u tom slučaju propolis pokazao bolji rezidualni učinak. Broj laktobacila u skupini s propolisom bio je manji nakon 45 dana u odnosu na skupinu s CHX-om, ali rezultat nije bio statistički značajan. U toj dvostruko slijepoj studiji istraživači su procijenili i zadovoljstvo ispitanika vodicama za ispiranje ovisno o okusu, mirisu, osjećaju mučnine i percepciji čistoće oralne šupljine, pri čemu je vodica s 2% propolisa ostvarila najbolji rezultat (74 % zadovoljnih ispitanika), zatim CHX (68 %) te kontrola (45 %) (76).

Kao što je već spomenuto, usprkos svim pozitivnim učincima propolisa na kontrolu kariogenih bakterija, potreban je oprez zbog alergijskog potencijala propolisa na oralnoj sluznici (22).

#### **2.2.4. Biljna ulja**

Zbog svojeg antimikrobnog i protuupalnog učinka, i kokosovo ulje bilo je predmetom istraživanja. Peedikayil i suradnici usporedili su antibakterijski učinak kokosova ulja i CHX-a na *Sm*. 50 djevojčica u dobi od 8 do 12 godina raspoređeno je slučajnim odabirom u dvije grupe, studijsku s kokosovim uljem te kontrolnu s CHX-om. Ispitanice su svako jutro nakon pranja zubi, u trajanju od dvije do tri minute, ispirale usta kokosovim uljem odnosno CHX-om tijekom 30 dana. Broj *Sm* u plaku i slini mjerio se prvog, 15. i 30. dana. Rezultati su pokazali značajan pad broja bakterija od prvog do 30. dana istraživanja u objema skupinama, s tim da između kokosova ulja i CHX-a nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju broja bakterija (77).

#### **2.2.5. Aloe vera**

China i suradnici uspoređivali su aloe veru (Slika 11.) i 0,2%-tni CHX u otopini za ispiranje na *de novo* formaciju plaka. U toj randomiziranoj, jednostruko slijepoj kliničkoj studiji sudjelovalo je 90 zdravih ispitanika, kojima je dana uputa da prekinu mehaničko uklanjanje plaka. Podijeljeni su u tri skupine: testnu s aloe verom, kontrolnu s CHX-om i placebo s destiliranom vodom s okusom, a rečeno im je da ih koriste dva puta dnevno. Kontrolna grupa pokazala je najbolje rezultate, ali usporedive s testnom skupinom. Obje skupine pokazale su statistički značajnu razliku u odnosu na placebo. Autori zaključuju da se aloe vera pokazala kao dobra alternativa zlatnom standardu, bez nuspojava (78).

Još je jedna studija uspoređivala učinak biljnih agensa i CHX-a. Njome su obuhvaćene tri testne skupine: skupina 1 s CHX-om, skupina 2 s uljem čajevca, skupina 3 s aloe verom i kontrolna skupina s destiliranom vodom. Izabrano je deset pacijenata s okluzalnim ili okluzo-proksimalnim karijesom pogodnim za atraumatski restaurativni postupak (ART). Pomoću sterilnog ekskavatora prikupljeni su uzorci dentina tijekom triju faza postupka uklanjanja karijesa – prije ekskavacije, poslije ekskavacije te nakon dezinfekcije konačnog kaviteta. Ti su uzorci zatim podvrgnuti mikrobiološkoj analizi. Pokazalo se da je između prvih

dviju faza uklanjanja karijesa postojala statistički značajna razlika u broju mikroba u svim skupinama. Između druge i treće faze postojala je statistički značajna razlika u svim testnim skupinama (u kontrolnoj ne). Najuspješnijim u smanjenju broja mikroba pokazao se 2%-tni CHX, zatim 1%-tna otopina ulja čajevca i na kraju aloe vera. Autori zaključuju da bi se spomenuti prirodni agensi mogli koristiti u dezinfekciji kaviteta i prevenciji sekundarnog karijesa (79).



Slika 11. Listovi aloe vere bogati gelom. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

#### **2.2.6. Mango**

I mango (*Mangifera indica*) se pokazao kao moguća uspješna alternativa CHX-u. Fitokemijske studije pokazuju da su razni dijelovi biljke *Mangifera indica* bogat izvor biološki aktivnih komponenti poput fenolnih komponenti, triterpena, flavonoida, fitosterola i polifenola.

Istražen je utjecaj otopine za ispiranje s lišćem manga (Slika 12.) s CHX-om na status gingive, plaka i broj salivarnih *Sm.* 20-ero djece u dobi od 8 do 14 godina podijeljeno je u dvije skupine, s otopinom manga odnosno s CHX-om. Uzorci su uzeti pola sata nakon prvog ispiranja te nakon pet dana, a djeca su tijekom tog razdoblja ispirala usta s 10 ml otopine jednom dnevno, pola sata nakon pranja zuba. Rezultati su pokazali značajno smanjenje broja bakterija,

poboljšanu kontrolu plaka i stanje gingive u objema skupinama, s tim da su rezultati u skupini s CHX-om bili bolji (80).

Mango i indijski orah te njihov antimikrobni i citotoksični učinak *in vitro* proučavali su Anand i suradnici. Koristili su etanolne ekstrakte i proučavali njihov učinak na *Enterococcus faecalis* (Ef), *S. aureus*, *Sm*, *Escherichia coli* i *Ca*. Citotoksični efekt određivao se na humanim gingivnim fibroblastima i fibroblastima pluća kineskih miševa. Indijski oraščić i mango pokazali su statistički značajno bolji učinak na testne patogene u odnosu na otopinu povidon-jodida te su bili značajno manje toksični (81).



Slika 12. Biljka *Mangifera indica* (lišće i voće). Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

### 2.2.7. Ostalo

Zanimljiva je usporedba ekstrakta zelene kave (Slika 13.) i CHX-a u utjecaju na broj *Sm*. Korištene su otopine za ispiranje usta kao sve popularniji dodatak oralnoj higijeni. 45 ispitanika u dobi od 18 do 22 godine podijeljeno je u tri skupine: grupu A s 2%-tnim ekstraktom zelene kave, grupu B kao pozitivnu kontrolu s 0,2%-tnim CHX-om te grupu C kao negativnu kontrolu sa sterilnom vodom. Ispitanici su ispirali usta s 5 ml otopine jednu minutu tijekom 14 dana. Uzorci sline uzeti su na početku, prije ispiranja, te nakon 14 dana terapije. Ekstrakt zelene kave pokazao je statistički značajno smanjenje broja *Sm*, a rezultat je bio usporediv s CHX-om (82).

Dokumentiran je i antibakterijski potencijal smjese triju ajurvedskih biljaka *Terminalia chebula*, *Terminalia bellirica*, *Emblica Officinalis*, znane kao trifala, te njihov pojedinačni potencijal. Prema ajurvedskoj formuli, trifala se priprema kombinacijom jednakih omjera osušenih plodova spomenutih biljaka. Svrha istraživanja bila je odvojeno odrediti utjecaj vodenih ekstrakata trifale te biljaka koje ona sadrži na broj *Sm*. Svi ispitanici dobili su sve četiri otopine za ispiranje, 15 ml svježe pripremljene 10%-tne otopine. Uzorci sline prikupljeni su 5 minuta i sat vremena nakon ispiranja. Sve četiri otopine pokazale su utjecaj na smanjenje broja *Sm*, međutim ajurvedska formula trifala pokazala je najbolje rezultate među danim otopinama (83).



Slika 13. Voće zelene kave. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Somaraj i suradnici istraživali su utjecaj biljne i fluoridne otopine za ispiranje na *Sm* i karijes kod 240 djece u dobi od 12 do 15 godina. Slučajnim odabirom ispitanici su podijeljeni u skupinu 1 (0,2%-tna fluoridna otopina), skupinu 2 (biljna otopina Freshol) te skupinu 3 (placebo). Ispitanici su ispirali usta s 10 ml otopine svaka dva tjedna tijekom godine dana. Istraživao se broj *Sm*, sinteza glukana *Sm* te dentalni karijes. Studija je pokazala da su biljne i fluoridne otopine jednako uspješne u suzbijanju karijesa kod školske djece (84).

*Vitis vinifera* ili vinova loza biljka je od koje se dobiva crno i bijelo grožđe. Njezin plod bogat je izvor polifenola, procijanida i antocijanina, koji posjeduju antioksidativna, protuupalna, protutumorska i antimikrobna djelovanja. Kasnije je otkrivena i *in vitro*



antiadhezivna aktivnost, koja bi se ponajprije mogla pripisati organskim kiselinama. Pokazalo se da ima i snažan antimikrobni učinak na primjerice oralne streptokoke, aktinomicete i fuzobakterije (85).

Američka brusnica voće je izvorno iz Sjeverne Amerike. Poput grožđa, brusnice su bogate polifenolima, uključujući proantocijanide, antocijanine i flavonole, te imaju snažno antiadhezivno djelovanje, čime inhibiraju stvaranje biofilma. Također imaju antioksidativna i antitumorska svojstva. Na bakterije *in vitro* djeluju smanjivanjem hidrofobnosti njihove membrane reducirajući aktivnost bakterijskih enzima i smanjivanjem pH-vrijednosti. Na taj način djeluju protiv oralnih streptokoka i *Porphyromonas gingivalis* (85).

Vahid i suradnici istraživali su antikariogeni utjecaj nara (*Punica granatum*) i sumka (*Rhus coriaria*) na ekspresiju glikoziltransferaznih gena, koji su odgovorni za inicijalnu formaciju biofilma pomoću *Sm*. Oba ekstrakta pokazala su značajnu antiplak-aktivnost, posebice *Rhus coriaria*, te ih autori preporučuju kao dobru prirodnu alternativu jer ne ometaju ostatak oralne mikropopulacije (86).

Chandra i suradnici istraživali su antimikrobni učinak ekstrakata *Acacia nilotica*, *Murraya koenigii*, *Eucalyptus hybrid* i *Psidium guajava* te njihove kombinacije na *Sm* i *La*. Prikupljene su i identificirane grančice tih četiriju biljaka. Biljke su namočene u vodi, a zdravo je lišće izdvojeno i sušeno tri do četiri tjedna. Korišten je uređaj kojim se pomoću etanola dobio ekstrakt spomenutih biljaka. Kombinacija ekstrakata dobila se miješanjem jednakih količina 10%-tne otopine. 0,2%-tni CHX i dimetil-sulfoksid korišteni su kao pozitivna i negativna kontrola. Kao antimikrobni test poslužila je agar-difuzijska metoda pod anaerobnim uvjetima. Rezultati su pokazali da su svi ekstrakti i njihova kombinacija inhibirali rast *Sm* i *La*. Ipak, kombinacija ekstrakata pokazala je najveću inhibitornu aktivnost protiv *Sm*, dok je protiv *La* najbolje djelovao CHX. Najbolji učinak među svim ekstraktima pokazala je *Acacia nilotica*. Autori predlažu daljnja istraživanja *in vivo* kako bi se utvrdila netoksičnost spomenutih biljaka (87).

### 2.3. Gljivične infekcije

Članovi su roda *Candida* komenzalni aerobni mikroorganizmi, koji su dio mikrobne flore domaćina te se mogu pronaći u usnoj šupljini, probavnom traktu i vaginalnom traktu čovjeka. U određenim okolnostima, poput imunosupresije domaćina, mogu postati oportunistički patogeni te uzrokovati brojne bolesti. Specifična je karakteristika kandidate njezina sposobnost invazije oralne sluznice pomoću hifa, koje adheriraju na površinu tkiva i uzrokuju upalu (88).

Konkretno, *Ca* je najčešći fungalni patogen, a može se pronaći u crijevnoj, oralno-faringealnoj i genito-urinarnoj sluznici te na koži. Iako je dio komenzalne mikroflore, može postati patogena kod imunokompromitiranih pacijenata ili kod gubitka ravnoteže u bakterijskoj mikroflori. Diseminirani oblik bolesti može biti letalan kod 40 – 60 % imunosuprimiranih pacijenata, onkoloških pacijenata, pojedinaca na kemoterapiji, imunosupresivnoj terapiji i antiviralnoj terapiji. Patogenost kandidate pripisuje se njezinim virulentnim faktorima poput adherencije na površine (tkiva i medicinske instrumente), formacije biofilma, utjecaja na imuni odgovor domaćina te sekrecije proteolitičkih enzima poput fosfolipaza. Zreli fungalni biofilm karakteriziraju guste zajednice gljiva i hifa, inkorporirane u gusti ekstracelularni polimerni matriks, koji osigurava adekvatnu prehranu i transport otpadnih tvari. Sve navedeno ima bitnu ulogu u antifungalnoj rezistenciji kandidate, a imuni odgovor domaćina igra kritičnu ulogu u fagocitozi patogenih kandida tijekom infekcije.

Postojeća terapija infekcije *Ca* sastoji se od topikalne i sistemske primjene farmakoloških antifungalnih agensa, s triazolima na prvoj crti obrane od infekcije. Ipak, zbog limitiranog broja antifungalnih lijekova te njihove široke upotrebe došlo je do porasta antifungalne rezistencije. Zbog porasta rezistencije, ali i sve češće upotrebe tih lijekova potrebno je tragati za novim, učinkovitim antifungalnim lijekovima.

Prirodne komponente sada se nameću kao potencijalni protugljivični lijekovi. Monoglicerid monolaurin, izoliran iz kokosova ulja, koristi se kao aditiv u hrani zbog svojih antioksidativnih i antimikrobnih svojstava. Zbog zaštitnih bioloških svojstava istražen je njegov protugljivični potencijal. Ispitivanje osjetljivosti monolaurina na nekoliko sojeva *Ca* u planktonskoj formi, uključujući i flukonazol-rezistentni soj, u odnosu na flukonazol, pokazalo je da se flukonazol pokazao uspješnijim, premda je i monolaurin pokazao snažno antifungalno djelovanje. Međutim, flukonazol-rezistentni soj kandidate pokazao se mnogo osjetljivijim na

monolaurin, što sugerira njegovo snažno antifungalno djelovanje na taj soj. Snažno djeluje i na biofilm, u koncentraciji 10 puta većoj u odnosu na planktonski oblik. Također je pokazano da monolaurin može modulirati proupalni odgovor domaćina na infekciju kandidom smanjujući proizvodnju IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . On nema utjecaj na proteolitičke enzime *Ca*, a pokazuje nisku citotoksičnost na humane oralne fibroblaste, zbog čega je i uvršten na popis dozvoljenih aditiva u hrani (89). Kokosovo se ulje, osim toga, pokazalo *in vitro* usporedivo s ketokonazolom (90).

Ekstrakt lišća nima pokazao se učinkovitim u inhibiciji rasta raznih humanih gljivičnih patogena (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Ca* i *Microsporum gypseum*) *in vitro*. Različiti ekstrakti lišća nima (vodeni, etanolni, etil-acetatni) inhibiraju rast gljiva, a s porastom koncentracije dolazi i do porasta inhibicije patogena. Najučinkovitijim se pokazao etil-acetatni ekstrakt u koncentraciji od 20 % te je njegova komponenta nimonol izolirana kao aktivna tvar. Zanimljivo, izolacijom nimonola iz spomenutog ekstrakta i njegovom samostalnom primjenom nimonol je izgubio na svojoj antifungalnoj aktivnosti, pa tako nije pokazao antifungalnu aktivnost na niti jedan od šest istraživanih patogena (91). Čini se da je aktivna supstanca nimonol učinkovita jedino u svom „biljnom okruženju“, u kombinaciji i suradnji s ostalim sastavnicama biljke.

Propolis se, zajedno s nimom, pokazao kao dobro rješenje i protiv *Ca*. U *in vitro* studiji na 105 ekstrahiranih zuba inficiranih biofilmom *Ca* CHX je pokazao 99,2%-tnu inhibiciju rasta gljiva. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na CHX te propolis i alkoholni ekstrakt nima (92).

Trifala je isušeni prah plodova triju biljaka (*Terminalia bellirica*, *Terminalia chebula*, *Emblica officinalis*) u omjeru 1:1:1, tradicionalno se koristi u Indiji te joj se pripisuju, među ostalim, i antifungalna svojstva protiv *Ca*. Dostupnost te formulacije biljaka u ruralnim područjima, njezina ekonomičnost i izvrsno antifungalno djelovanje čine ju jednom od najboljih alternativa postojećim antifungalnim lijekovima. Trifala se pokazala uspješnijom u borbi protiv kandidate nastanjene na akrilatne zubne proteze u odnosu na CHX (93).

Još jedna biljka koja privlači pozornost kada govorimo o antifungalnim lijekovima jest *Lippia citriodora*. Potječe iz Sjeverne Amerike, a uspijeva u svim područjima s umjerenom klimom. Listovi te biljke iz porodice *Verbena* imaju aromatične sastavnice poput citrala, geraniola, lemonena i cineola te se tradicionalno koriste u pripremi čaja. Uz razne druge njezine dobrobiti, poput antioksidativnog, protuupalnog, antimikrobnog djelovanja, veže se i ono

antifungalno. Etanolni ekstrakt te biljke *in vitro* pokazuje djelovanje protiv *Ca*, ali su se nistatin i flukonazol ipak pokazali uspješnijima (94).

Iako se medicinske biljke s fungicidnim djelovanjem pomalo istražuju i sveprisutne su u tradicionalnoj medicini, takav učinak kulinarskih biljaka i začina još nije razjašnjen. Četrnaest esencijalnih ulja izoliranih iz biljaka korištenih u tajlandskom kulinarstvu testirano je agar disk-difuzijskom metodom protiv *Ca*. Potom su ulja koja su pokazala antifungalni učinak testirana i na biofilm-kulturu kandidate. Naposljetku su se najboljima pokazala ulja kore cimetovca i slatkog bosiljka, a bili su uspješniji od klotrimazola (95).

Ekstrakt đumbira (Slika 14.) još je jedan zanimljivi prirodni antifungalni proizvod. Pokazuje potentno antifungalno svojstvo protiv flukonazol-rezistentne *Ca* izolirane kod pacijenata s genitalnom kandidijazom, dok izvješća o njegovim nuspojavama još ne postoje. Uspješan je protiv biofilma *Ca* i *Candida krusei*, no nistatin i flukonazol ipak su se pokazali boljima (96).



Slika 14. Gomolj đumbira. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

## **2.4. Oralni karcinom**

Oralni karcinom osmi je najčešći rak u svijetu. Kao i ostali solidni tumori, nastaje kao rezultat akumulacija mutacija koje normalnu sluznicu vode u pretvorbu prema displaziji i invazivnom karcinomu. Spomenuti proces možemo podijeliti u tri stadija: inicijaciju, promociju i progresiju. Inicijacija uključuje ireverzibilnu genetičku promjenu, obično mutaciju svega jednoga gena. Promocija je općenito povezana s povećanom proliferacijom promijenjenih stanica, dok je progresija akumulacija dodatnih genetskih mutacija koje stvaraju invazivni fenotip karcinoma. Pušenje, alkohol, kronična upala, ultraljubičasto zračenje, humani papiloma virus, infekcije kandidom, imunosupresija, genetska predispozicija i prehrana povezane su s razvojem tumora, no još uvijek nije dokazano kako bilo koji od spomenutih faktora može sam prouzročiti inicijaciju karcinogeneze. Na molekularnoj razini najvažnijim korakom smatra se oksidacija deoksiribonukleinske kiseline (DNK), odnosno oksidativni stres prisutan u inicijaciji, promociji i progresiji tumora. Unatoč brojnim medicinskim napredcima u tom području, petogodišnje preživljenje u posljednjih 30 godina malo se promijenilo. Također je postalo evidentno da se oralni karcinom pojavljuje kod sve mlađih pacijenata. Kemoterapija je obećavajuća strategija inhibiranja, supresije i kontrole karcinogeneze pomoću specifičnih prirodnih i sintetičkih agensa. Prirodni agensi mogli bi biti dobra kemoprevencija oralnom karcinomu jer mogu parirati oksidativnom stresu poput kemopreventivnih agensa (97).

Različite fitokemikalije dobivene iz voća, povrća, začina, čajeva, bilja i medicinskog bilja, poput flavonoida, karotenoida, fenolnih komponenti i terpenoida, opsežno se istražuju zbog svojih protukarcinogenih aktivnosti te zbog svoje sigurnosti, niske toksičnosti i općenite dostupnosti (98).

### **2.4.1. Kurkuma**

Među spomenutim komponentama hrane polifenoli se smatraju snažnim antioksidansima, snažnijima i od vitamina C i E te karotenoida. Kurkumin je žuti pigment, već spomenuta aktivna komponenta turmerika, koji se u Indiji naširoko koristi poput začina ili lijeka. On ima sposobnost inhibiranja bioaktivacije karcinogena supresijom izozima citokroma P450 te aktivacijom ekspresije drugih specifičnih enzima. Regulira rast tumora preko brojnih

staničnih signalnih putova, uključujući put stanične proliferacije, put staničnog preživljavanja, te pomoću tumor-supresora, receptora stanične smrti i brojnih drugih (97, 98).

Kod pacijenata sa skvamoznim karcinomom glave i vrata koji su žvakali tablete kurkumina on je inhibirao IKK $\beta$ -kinaznu aktivnost u slini te je ta inhibicija korelirala sa smanjenom ekspresijom brojnih citokina. Modulacija IKK-kinazne aktivnosti vodi smanjenoj transkripciji određenih molekula i smanjenom rastu stanica, dok je viša koncentracija proupalnih i proangiogenih citokina povezana s naprednim stadijem tumora i metastatskom bolesti (99).

Smatra se da kurkumin inhibira stanični rast te inducira apoptozu stanica oralnog karcinoma, no točni molekularni mehanizmi koji vode tim procesima još uvijek nisu razjašnjeni. Neki istraživači otkrivaju da bi kurkumin mogao djelovati smanjenjem regulacije nuklearnog faktora  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (100).

Zajednička kultura fibroblasta parodontnog ligamenta i karcinoma oralnih skvamoznih stanica rezultira tumorskom pretvorbom stanica parodontnog ligamenta te inducira epitelnu tranziciju oralnih stanica u mezenhimalnu. Kada se takva zajednička kultura stanica tretira kurkuminom, dolazi do značajnih promjena u odnosu na kontrolnu kulturu. Smanjuju se razina NF- $\kappa$ B i kinaza, kao i sinteza proteina integrina, moduliraju se signalni putovi, a sve to povezuje se sa smanjenom invazijom tumorskih stanica (101).

S obzirom na to da oralne doze kurkumina moraju biti visoke kako bi on polučio svoje djelovanje, razvijaju se novi koncepti terapije. Jedan je od njih kombinacija ultraljubičastog A-zračenja ili vidljivog svjetla s niskim koncentracijama kurkumina. Primjena kombinacije niskih doza kurkumina i svjetla na stanice oralnog skvamoznog karcinoma dovodi do smanjenja razvoja slobodnih kisikovih radikala, u odnosu na samo nisku dozu kurkumina. To bi mogao postati novi zanimljivi terapijski koncept kod pacijenata s oralnim karcinomom (102).

#### **2.4.2. Propolis**

Propolis je poznat po svojim izvanrednim svojstvima, koja uključuju antibakterijski, imunomodulatorni, zacjeljujući i antioksidativni učinak, zbog svoje sposobnosti sekvenciranja ili inhibiranja slobodnih kisikovih radikala. Sadrži flavonoide, kafeinsku kiselinu, cimetnu kiselinu, minerale, vitamine te razne druge bioaktivne komponente, a njegov antitumorski potencijal pripisuje se upravo flavonoidima.

CAPE kompleks snažan je antioksidans, izoliran iz propolisa pčelinjeg meda, bez zasada poznatih toksičnih učinaka. Primjena CAPE-a potencijalna je adjuvantna terapija za pacijente s oralnim karcinomom. Terapija CAPE-om suprimira staničnu proliferaciju, utječe na stanične faze i formaciju kolonija stanica oralnog karcinoma te inducira apoptozu tumorskih stanica (103). Pokušana je čak i terapija kombinacijom CAPE-a i 5-fluorouracila, koji je često korišten kemoterapeutik u terapiji pacijenata s oralnim karcinomom. Time je dodatno inhibirana proliferacija tumorskih stanica, poboljšana regresija tumora i reducirana doza 5-fluorouracila, što sugerira da bi pacijenti imali benefite od takve kombinirane terapije jer se njome smanjuju nuspojave kemoterapeutika (104).

CAPE je dobro poznati inhibitor NF- $\kappa$ B u visokim koncentracijama od 50 do 80  $\mu$ M. Značajno je što pri koncentracijama nižima od 100  $\mu$ M ne utječe na proliferaciju normalnih humanih oralnih fibroblasta, što znači da djeluje selektivno supresivno na humane stanice oralnog karcinoma. CAPE senzibilizira tumorske stanice na kemoterapeutske agense i radijacijsku terapiju u animalnim modelima. Također štiti tkiva i organe od toksičnog utjecaja kemoterapije u animalnim modelima. Osim toga, CAPE pokazuje protuupalni učinak suprimirajući sintezu eikozanoida i inhibirajući oslobađanje arahidonske kiseline iz stanične membrane (103).

Za antioksidativni potencijal propolisa odgovorni su prisutnost flavonoida i derivata p-kumarinske kiseline (103).

Injiciran intraperitonealno na životinjskom modelu (štakori), propolis je smanjio stupanj eksperimentalno inducirane displazije na dorzumu jezika u dozama od 100, 200 i 400 mg/kg. Što je doza bila veća, stupanj displazije bio je manji (105).

### **2.4.3. Zeleni čaj**

Kao što je već spomenuto, sve vrste čaja nastaju od iste biljke *Camellia sinensis*. Razlika nastaje u procesuiranju listića. Kod zelenog čaja svježi listići zagriju se odmah nakon branja, što rezultira minimalnom oksidacijom polifenola u listićima čaja. Crni čaj nastaje sušenjem i mrvljenjem listića kako bi se pospješila oksidacija. Djelomično oksidiran čaj zove se *oolong*. 78% svjetske konzumacije čaja otpada na crni čaj, koji se pretežno konzumira na Zapadu i na Srednjem istoku, dok je zeleni čaj popularan u Japanu i Kini te na njega otpada 20 % potrošnje čaja. Preostalih 2 % čini čaj *oolong*, koji je popularan u južnoj Kini i Tajvanu.

Čaj je, s biološkog gledišta, mješavina brojnih bioaktivnih komponenti, uključujući katehine, flavonole, lignane i fenolne kiseline. Prosječna šalica čaja (2,5 grama suhih listića na 250 ml vode ili 1%-tna infuzija) sadrži 620 – 880 mg vodotopivih tvari, od čega 30 – 40 % čine katehini. EGCG, epigalokatehin i epikatehin glavni su katehini zelenog čaja, a najveći dio čini EGCG, otprilike dvije trećine svih katehina zelenog čaja.

Opsežne laboratorijske studije na životinjskim modelima konzistentno pokazuju inhibitorni učinak polifenola zelenog čaja ili ekstrakta zelenog čaja na tumorogenezu raznih organa, posebice EGCG-a. To se, prema nekim istraživanjima, pripisuje prooksidativnom djelovanju EGCG-a, pri čemu EGCG stvara oksidativni stres na koji su osjetljivije tumorske nego normalne stanice (106, 107).

Zanimljiva klinička studija u Japanu pokušala je povezati progresiju prekanceroznih oralnih lezija i zeleni čaj. 59 ispitanika s oralnom leukoplakijom tretirano je zelenim čajem odnosno placebo. Nakon šest mjeseci 37,9 % pacijenata tretiranih zelenim čajem imalo je reduciranu oralnu leziju, dok se kod 3,4 % tih pacijenata lezija povećala. Nasuprot tome, kod 6,7% pacijenata u kontrolnoj placebo skupini lezija se smanjila, dok se kod njih 10 % lezija povećala. Razlika između tih dviju skupina bila je statistički značajna. Još je jedna studija na 42 pacijenta s oralnim premalignim lezijama s visokim rizikom od maligne alteracije pokazala da terapija ekstraktom zelenog čaja pokazuje izvrsne rezultate u odnosu na placebo i da je rezultat ovisan o dozi. Iako je zasad takvih istraživanja malo, ona sugeriraju na umjereni zaštitni učinak konzumacije zelenog čaja na razvitak oralnog karcinoma ili progresiju prekanceroznih lezija u maligne tvorbe. Svakako su potrebne veće kliničke studije s velikim brojem pacijenata kako bi se pokazala učinkovitost zelenog čaja protiv formacije oralnog karcinoma (106).

#### **2.4.4. Nim**

Nim odnosno *Azadirachta indica* sadrži limonoide koji bi mogli biti obećavajući antitumorski agensi. Brojne studije indiciraju da nimbolid, glavni limonoid lišća nima, modulira razne signalne molekule i mreže tumorskih stanica *in vitro* i na životinjskim modelima *in vivo*. Nimbolid inducira apoptozu, inhibira staničnu proliferaciju te preko ključnog proteina koji regulira invaziju i angiogenezu inhibira rast tumora (108).



#### 2.4.5. Ostalo

Ekstrakt sjemenki grejpa još je jedan važan izvor polifenola kao antioksidativnih i antikarcinogenih agensa. Pokazao je kemopreventivni učinak na različite tipove raka, pa se pomalo istražuje njegova uloga i kod oralnog karcinoma. Sjemenke grejpa pokazale su kemopreventivni učinak prilikom inicijacije i postinicijacije oralne karcinogeneze kod štakora jer smanjuju oksidativni stres i intenzitet displazije (97).

Sljedeća je važna medicinska biljka crni kim (*Nigella sativa*) (Slika 15.). Pripisuju joj se antimikrobna, protuupalna, antioksidativna i protutumorska svojstva te stimulacija imunskog sustava. Fitokemijska analiza njezinih sjemenki otkriva sastav bogat hlapljivim uljima i ostalim bioaktivnim komponentama, uključujući nigelin, karvon, melantin, timokinon i brojne druge. Razni ekstrakti crnog kima (etanol, benzin) pokazuju značajni antiproliferativni učinak na tumorske stanice HeLa linije u odnosu na kontrolne skupine (109).



Slika 15. Crni kim (*Nigella sativa*). Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Sušeni korijen *Scutellaria baicalensis* tradicionalno se koristi u kineskoj medicini za liječenje upalnih bolesti i bakterijskih infekcija. Ekstrakt korijena te biljke sadrži tri važna flavonoida: baikalin, baikalein i vogonin. U nekim studijama ti su flavonoidi pokazali sposobnost napada na određene linije tumorskih stanica inhibicijom tumorske angiogeneze. *In vitro* na stanicama humanog oralnog skvamoznog karcinoma ekstrakt korijena demonstrira

potentno antitumorsko citostatsko i apoptotsko svojstvo. Dodatno, blokira migraciju i rast ovisan o vaskularnom endotelnom faktoru rasta. Autori prvog takvog istraživanja na humanim stanicama oralnog karcinoma zaključuju da bi *Scutellaria baicalensis* mogla biti važan doprinos razvoju farmaceutskih pripravaka u liječenju oralnog karcinoma (110).

## 2.5. Halitoza

Halitoza je stanje karakterizirano neugodnim zadahom iz usne šupljine i pogađa većinom odraslu populaciju. Uzroci mogu biti intraoralni (90 % slučajeva) ili ekstraoralni (10 %), a liječenje potonjih mnogo je složenije od intraoralne halitoze. Intraoralna halitoza uzrokovana je uglavnom djelovanjem proteolitičkih anaerobnih gram-negativnih bakterija koje nastanjuju površine zuba, jezika i parodontnih džepova. Bakterije metaboliziraju aminokiseline poput metionina, cistina i cisteina te stvaraju sumporne spojeve, poput vodikova sulfida ili metil-merkaptana, koji su glavni uzročnici lošeg zadaha.

Rigorozna oralna higijena preporučuje se posebno pacijentima s halitozom te je kontrola bakterija u ustima najvažniji alat u borbi protiv lošeg zadaha. Ako i nakon toga halitoza perzistira, preporučuje se koristiti otopine za ispiranje usta.

S obzirom na to da brojne biljke imaju antiplak i antibakterijsko djelovanje, mogle bi biti uspješne u borbi protiv halitoze. Tako su ispitane *Camellia sinensis* i *Curcuma zedoaria* zbog dobrog antibakterijskog učinka u studijama *in vitro*. Volonteri su isprali usnu šupljinu vodenim otopinama spomenutih biljaka te je uspoređeno njihovo djelovanje s 0,12%-tnim CHX-om, i to jednu sekundu nakon ispiranja, jednu minutu nakon ispiranja te 90 i 180 minuta nakon ispiranja. I biljne otopine i CHX neposredno nakon ispiranja smanjili su produkciju sumpornih spojeva, no učinak CHX-a trajao je i do tri sata, dok biljne otopine nisu imale rezidualno inhibitorno djelovanje na sumporne spojeve (111).

Budući da čak 30 % opće populacije pati od tog problema, ne čudi što se u manje razvijenim zemljama koriste brojne biljke za sprječavanje halitoze, poput mente, nara, cimeta, ružmarina, origana, kadulje, majčine dušice i brojnih drugih. Na znanosti je da istraži potencijal svih tih biljnih vrsta (112).

## 2.6. Herpes

Herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1) i herpes simpleks virus tip 2 (HSV-2) pripadaju porodici *Herpesviridae* te su najčešći humani patogeni. Infekcije uzrokovane tim virusima predstavljaju javnozdravstveni problem diljem svijeta. Te infekcije variraju od neprimjetnih do životno ugrožavajućih poput encefalitisa. Općenito je prihvaćeno da je HSV-1 povezan s bolestima usta, poput rekurentnih aftoznih ulceracija ili gingivostomatitisa. Tijekom posljednja dva desetljeća mehanizmi replikacije i patogeneza HSV-1 naširoko su istraženi u svrhu razvoja novih antivirusnih lijekova koji bi pogađali te mehanizme. Najčešće korišteni antivirusni lijekovi jesu analozi nukleozida poput aciklovira i penciklovira, dok je aciklovir općenito lijek izbora. Ipak, glavni je problem povezan s upotrebom aciklovira razvoj rezistentnih HSV sojeva, posebno kod pacijenata sa sindromom stečenog nedostatka imuniteta (AIDS). Rezistencija na lijekove može se pojaviti nakon dugog korištenja lijeka zbog mutacija na HSV-1 timidin-kinazi ili genima DNK polimeraze.

Kao potencijalna alternativa spomenutim lijekovima nužno su potrebni antivirusni agensi iz medicinskih biljaka s efektivnim komponentama protiv HSV infekcija. Prirodne aktivne komponente potencijalno su izvor novih antivirusnih lijekova koji bi mogli biti korišteni diljem svijeta. Prednosti su prirodnih komponenti to što su kemijski vrlo raznolike, imaju male aktivne molekule koje se lako apsorbiraju i metaboliziraju, dostupne su i nije potreban laboratorijski farmaceutski rad za njihovu sintezu (113).

Miloduh (*Hyssopus officinalis*), pretežno njegovo lišće, tradicionalno se koristi u iranskoj medicini. Metanolni ekstrakt lišća miloduha pokazuje *in vitro* značajnu aktivnost protiv obiju vrsta HSV-a, uključujući rezistentne sojeve. Oralna doza ekstrakta (125 mg/kg) značajno odgađa početak infekcije HSV-1 za više od 50 %. Također, produljeno je i prosječno vrijeme preživljenja inficiranih miševa za 55 – 65 % u usporedbi s netretiranim miševima. Stopa mortaliteta miševa tretiranih ekstraktom bila je značajno smanjena (za 90%) u odnosu na stopu mortaliteta netretiranih miševa, koja je iznosila 100%.

Lišće matičnjaka (*Melissa officinalis*) (Slika 16.) sadrži polifenole poput rozmarinske kiseline i flavonoida. Vodeni ekstrakt matičnjaka interferira u malim dozama izravno sa slobodnim viralnim česticama dvaju aciklovir-rezistentnih sojeva i jednog aciklovir-osjetljivog

soja HSV-1. Mehanizam je inhibicija vezanja tih sojeva na stanice domaćina. Rezultati sugeriraju da antivirusne zasluge pripadaju rozmarinskoj kiselini (113).

Spomenuta rozmarinska kiselina fenolna je komponenta s antioksidativnim i antivirusnim djelovanjem, koju sadrže i biljke iz porodice *Lamiaceae*. *Teucrium polium*, biljka čiji ekstrakt sadrži najveću koncentraciju rozmarinske kiseline, pokazuje i najveću antiviralnu aktivnost protiv HSV-1 među ostalim biljkama *Lamiaceae*. Uz to, pokazuje najmanju toksičnost među ispitanim biljkama (114).

Hrast *Quercus persica*, odnosno njegovo voće (žir) sadrži škrob, proteine, ulja i tanine s visokim sadržajem amiloze i amilopektina. To se voće pokazalo korisnim u liječenju anemije, proljeva, a neke studije indiciraju i njegovo antiviralno, antibakterijsko i protuupalno djelovanje. Ti učinci pripisuju se njegovoj fenolnoj komponenti, posebice flavonoidima i taninima. Sugerira se da taninske komponente voća tog hrasta *in vitro* imaju značajne učinke na replikaciju virusa pomoću različitih mehanizama djelovanja i s minimalnom citotoksičnosti (113).



Slika 16. Matičnjak. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

*Securigeras ecuridaca* (sjekirica) koristi se u istočnjačkoj narodnoj medicini. Kaempferol i kaempferol-7-O-glukozid izolirani iz te biljke pokazuju aktivnost protiv replikacije obaju tipova HSV-a (113).

Aloe vera uz protuupalno, antibakterijsko i razna druga, pokazuje i antiviralno djelovanje pomoću svojih više od 75 aktivnih komponenti. Taj narodni lijek pokazuje inhibicijske učinke i protiv citomegalovirusa, poliovirusa i HSV-2. Studije pokazuju da uz staničnu kompatibilnost, gel aloe vere (0,2 – 5 %) ima inhibitorni učinak i na rast HSV-1 *in vitro*. Autori studije sugeriraju da bi topikalna primjena gela aloe vere na oralne infekcije HSV-1 mogla biti korisna, a osim toga nema značajne toksičnosti aloe (115).

*Cortex phellodendri* pokazuje nekoliko bioaktivnosti. Radi se o sušenoj kori drveta *Phellodendron amurense* Ruprecht, koja se koristila u kineskoj medicini i na Korejskom poluotoku. *Cortex phellodendri*, uključujući i njegovu glavnu aktivnu komponentu berberin, pokazuje imunomodulatornu ulogu sa širokim spektrom antiviralnih aktivnosti. Značajno smanjuje replikaciju virusa u imunim i epitelnim stanicama. Inducira ekspresiju antivirusnih gena glasničke ribonukleinske kiseline i sekreciju citokina (116).

Biljka kameleon (*Houttuynia cordata*), još jedna biljka potekla iz narodne medicine, pokazuje anti-HSV svojstva. Jedna studija sugerira da vodeni ekstrakt te biljke inhibira HSV-1 i HSV-2 te aciklovir-rezistentni HSV-1, uglavnom blokirajući prijanjanje i penetraciju virusa na početku infekcije. Osim toga, taj ekstrakt suprimira replikaciju HSV-a te negativno utječe na ekspresiju virusnih gena. Analize pokazuju da su za neke od tih mehanizama odgovorni kvercetin i izokvercetin. Rezultati ističu veliki potencijal te biljke s obzirom na njezine brojne antivirusne mehanizme djelovanja (117).

*Epimedium koreanum* Nakai široko je korištena u tradicionalnoj korejskoj i kineskoj medicini u liječenju raznih bolesti. Njezino imunomodulacijsko djelovanje već je poznato, a pomalo se otkriva i antivirusno. Djeluje na razne viruse, poput influence, *coxsackie enterovirus* koji uzrokuje vezikularni stomatitis i herpesa. Vodeni ekstrakt inducira sekreciju interferona i proupalnih citokina te posljedičnu stimulaciju antivirusne aktivnosti u stanicama. Među brojnim komponentama kvercetin se ističe kao glavni antivirusni agens. Oralna primjena *Epimedium koreanum* Nakai pokazuje preventivne učinke kod miševa zaraženih letalnom dozom visokopatogene influence podtipa A (H1N1, H5N2, H7N3 i H9N2). Ekstrakt te biljke

zbog svog imunomodulacijskog djelovanja potencijalni je kandidat u profilaktičnom ili terapijskom tretmanu protiv raznih virusa u ljudi i životinja (118).

Ekstrakti *Gynura procumbens* pokazuju virucidno i antireplikacijsko djelovanje protiv HSV-1 i HSV-2, a tradicionalno se koriste u kineskoj medicini kao topikalni protuupalni lijek. Neke su od virucidnih komponenti  $\beta$ -sitosterol i stigmasterol. Jedno kliničko istraživanje pokazuje potencijal gela te biljke. Ispitanici s oralnim virusnim lezijama podijeljeni su u tri skupine, pri čemu je grupa A koristila 1%-tni biljni gel, grupa B 2%-tni biljni gel, a grupa C placebo. Svi su ispitanici dobili jednake tube gela. Mjerio se osjećaj bola, svrbeža, stvaranje krasta i kompletno cijeljenje, a ispitanici su praćeni tijekom drugog, četvrtog i sedmog dana tretmana te dan nakon što je lezija potpuno zacijeljena. Lezije su fotografirane i uzete su virusne kulture tijekom svakog pregleda. Krv i urin prikupljeni su pri zadnjem posjetu. Podaci među skupinama A i B (1%-tni i 2%-tni gel) nisu se značajno razlikovali, pa su zajedno uspoređeni s placebo grupom. Rezultati su pokazali da se cijeljenje lezija nakon sedam dana nije značajno razlikovalo u objema skupinama. Virusna kultura na sedmi dan pokazala je smanjenje broja inficiranih pacijenata s 48,7 % na 7,69 % ispitanika u tretiranoj skupini. U placebo skupini broj inficiranih ispitanika smanjio se s 31,25 % na 20 %, što sugerira benefite tog proizvoda. Ipak, rezultat nije statistički značajan, što bi se moglo pripisati malom broju ispitanika (oko 60 ukupno) te nedovoljnoj koncentraciji biljnog ekstrakta u proizvodu (119).

Brojne druge biljke zabilježene su kao potencijalni izvori antivirusnih komponenti (sladić, gigantski anis), a zajednički je nazivnik svih studija da je potrebno još mnogo istraživanja, posebice kliničkih, da bi se istražilo i razjasnilo antivirusno djelovanje odabranih fitokemikalija (120, 121).

## 2.7. Mukozitis

Oralni mukozitis upalna je destrukcija sluznice karakterizirana eritemom i/ili ulceracijama kao posljedicom kemoterapije i radioterapije. Najčešće se pojavljuju edem, eritem, ulceracije, krvarenje, bol, poteškoće s gutanjem, hranjenjem, pijenjem, govorom te osjetom okusa. U težim slučajevima može ozbiljno ugroziti kvalitetu života bolesnika. Rak je uzrok oko 12 % smrtnosti u svijetu. Osim toga, vodeći je uzrok smrti u razvijenom svijetu. Terapija raka uobičajeno se sastoji od kemoterapije, radioterapije ili njihove kombinacije, što može prouzrokovati brojne komplikacije kod pacijenata. Oralni mukozitis, kserostomije i oportunističke infekcije sluznice usta samo su neke od njih. Infekcija sluznice te posebice sistemska raširenost zbog kompromitacije imuniteta mogu dovesti do odgode ili prekida terapije. Mnogi se agensi sugeriraju u liječenju tog stanja, a zbog manje nuspojava u odnosu na kemijske lijekove u središte interesa polako dolaze biljni lijekovi. Oni pokazuju antioksidativna, analgetska, protuupalna, protugljivična, antiseptička i antikarcinogena svojstva.

Aloe vera sadrži nekoliko aktivnih fitokemikalija poput polisaharida, antrakinona, lektina, superoksid-dismutaze, glikoproteina, aminokiselina, vitamina C i E te minerala. Pruža antioksidativno djelovanje, suprimira ciklooksigenazu-2 i imune modulacijske mehanizme. Rezultati studije u kojoj je pacijent na radioterapiji koristio aloe veru nisu pokazali pozitivne učinke, ali je kvaliteta života lagano poboljšana. Druga studija iz 2009. godine pokazuje kako je sok aloe vere učinkovit u smanjenju incidencije mukozitisa kod pacijenata na radioterapiji. Aloe vera možda ne može u potpunosti prevenirati oralni mukozitis, ali ublažava i smanjuje progresiju mukozitisa. Još neke studije pokazuju da topikalna primjena aloe ima pozitivan učinak na cijeljenje lezija ili barem ublažavanje stanja tijekom radioterapije (122).

*Camellia sinensis* neutralizira ekscesivnu proizvodnju reaktivnih kiskovih radikala i ulceroznu destrukciju oralne sluznice. Otopina za ispiranje sa sadržajem *Camellie sinensis* uspješno je smanjila incidenciju, težinu i trajanje oralnog mukozitisa. Također pokazuje i preventivni učinak na to stanje (122).

*Acacia catechu* ima sposobnost regeneracije tkiva i zacjeljivanje, što se koristi u otopinama za ispiranje za oralne ulceracije. Prah *catechua* u odnosu na norfloksacin, primijenjen lokalno na upaljenu sluznicu pacijenata na kemoterapiji, pokazao je 100%-tno



zacjeljivanje u odnosu na 73,3%-tno kod norfloksacina. Ti obećavajući rezultati pokazuju veliki potencijal *Acacia catechu* u liječenju oralnog mukozitisa (122).

Kamilica (*Matricaria*) sadrži nekoliko fitokemikalija poput kamazulena,  $\alpha$ -bisabolola, bisabolol-oksida te flavanoida s protuupalnim, antibakterijskim i protugljivičnim učincima. Studije pokazuju pomalo oprečne rezultate, ali ipak više govore o pozitivnom učinku kamilice. Dok u nekima autori tvrde kako reducira oralni mukozitis, drugi tvrde da kamilica nije uspjela prevenirati to stanje. S druge strane, objavljen je slučaj uspješnog liječenja oralnog mukozitisa induciranog metotreksatom. Kamilica pokazuje učinak jednak alopurinolu kod kemoterapijom induciranog stomatitisa (122).

*Rhodiola algida* često je korištena biljka u tradicionalnoj kineskoj medicini. Ima snažno imunomodulacijsko djelovanje na T-limfocite. Ispitano je njezino djelovanje na vrijeme zacjeljivanja oralnih ulceracija kod pacijenata na kemoterapiji, a korištena je nakon svakog ciklusa kemoterapije. Poboljšala je imunosni sustav i reducirala ulceracije te smanjila simptome mukozitisa (122).

Eterično ulje mente (Slika 17.) ima snažno antibakterijsko i protugljivično djelovanje te djeluje rashlađujuće na sluznicu. Pomaže u prevenciji oralnog mukozitisa kod pacijenata na kemoterapiji te je sigurno i dobro tolerirano u obliku otopina za ispiranje (122).



Slika 17. Menta. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

I kurkumin je ispitan u jednoj eksperimentalnoj studiji zbog svojih brojnih benefita u onkologiji, poput kemopreventivnog, protutumorskog, kemosenzibilizirajućeg i radiosenzibilizirajućeg djelovanja kod različitih vrsta raka i njihovih komplikacija. Uključeno je 20 odraslih pacijenata s rakom koji su bili pod radioterapijom i kemoterapijom. Ovisno o znakovima i simptomima oralnog mukozitisa, podijeljeni su u dvije skupine, jednu s CHX-om i jednu sa svježe pripremljenom otopinom kurkumina. Podaci su prikupljeni taj dan te na 10. i 20. dan. Kurkumin je pokazao statistički značajno bolje rezultate, u obliku brzog cijeljenja lezija, uz izostanak lokalnih ili sistemskih komplikacija (123).

Dugačak je popis biljnih vrsta koje se spominju kao potencijalna pomoć pri stanju oralnog mukozitisa. To su, primjerice, same ili u kombinaciji: *Indigo naturalis*, *Chrysanthemi flos*, *Gardeniae fructus*, *Hyperici perforati herba*, *Scrophulariae radix*, *Sophorae tonkinensis radix*, *Coptidis rhizoma*, *Cimicifugae rhizoma*, *Rehmanniae viridae radix*, *Moutan cortex*, *Angelicae sinensis radix*, *Achyranthis bidentatae radix*, *Platycodonis radix*, *Lonicerae Flos*, *Glycyrrhizae radix*, *Menthae haplocalycis*, *Ginseng radix*, *Ophiopogonis radix*, *Schisandrae chinensis fructus*, *Evodiae fructus*, *Isatis indigotica Fort*, *Rhodiola algida*, *Krameria triandra*, *Achillea millefolium* i brojne druge (122).

## 2.8. Kserostomija

Kserostomija doslovno znači 'suha usta' te je karakterizirana smanjenjem salivacije. Jedan je od čestih problema među pacijentima. Često je povezana sa smanjenom aktivnosti žlijezda slinovnica, a klinički nalaz nije uvijek u skladu sa simptomima koje pacijent navodi. Neki se pacijenti žale na suha usta, iako je sline dovoljno da vlaži usta. S druge strane, neki pacijenti s kliničkim nalazom suhих usta ne osjećaju nikakve tegobe. Smanjena salivacija može biti potaknuta dehidracijom, stresom, infekcijom, blokadom žlijezda slinovnica, lijekovima, lokalnim operativnim zahvatima, avitaminozom, dijabetesom, anemijom, bolestima vezivnog tkiva, Sjögrenovim sindromom, radioterapijom i tako dalje. Komplikacije kserostomije uključuju probleme sa zubima, iritaciju sluznice te otežano gutanje i govor. Suha usta stvaraju brojne probleme za pacijenta i značajno utječu na kvalitetu života. Jezik je suh, crven, atrofičan, upaljen, s nedostatkom papila. Postoje brojne metode u liječenju suhих usta, a većinom se radi o suportivnoj terapiji. Liječenje je fokusirano na ovlaživanje usta i stimulaciju sline, poput upotrebe oralnih tekućina, cuclanja komadića leda te bombona bez šećera s limunskom kiselinom. Upotreba pilokarpina kao farmaceutske metode može ublažiti to stanje. Nadomjesci sline također mogu održavati usta vlažnima, ali to velik broj pacijenata često ne prihvaća te je skupo. Za olakšavanje simptoma i neugode preporučuje se piti vodu tijekom dana te premazivati usnice vazelinom. Upotreba kofeina i otopina za ispiranje s alkoholom treba biti limitirana.

Đumbir se koristi u tradicionalnoj kineskoj i indijskoj medicini već 4000 godina. Ima modulacijsko djelovanje na upalne mehanizme, analgetski učinak, djeluje protiv mučnine i povraćanja, što je značajno za pacijente na kemoterapiji. Što se tiče njegova učinka na stanja u usnoj šupljini, smanjuje bol, stimulira salivaciju, djeluje protiv *Ca*, oralnog karcinoma, HSV infekcija te kariogenih bakterija. Uz to nije štetan, a nuspojave su rijetke i beznačajne. Potreban je oprez kod konzumacije velike količine đumbira s nekim lijekovima te u trudnoći i dojenju. Ipak, potrebne su daljnje analize njegove dugoročne upotrebe. Kliničko istraživanje na 20 pacijenata s tipom 2 dijabetesa koji su koristili đumbirov sprej pokazalo je da je biljni sprej rapidno povećao salivaciju i zadovoljstvo pacijenata te bi mogao biti novi, jeftini način liječenja pacijenata sa suhim ustima s dijabetesom tipa 2 (124).

Značajno povećanje salivacije primijećeno je u još jednoj studiji, na životinjskom modelu, gdje je ekstrakt đumbira primijenjen sistemski. Među sedam drugih biljnih ekstrakata đumbir je pokazao značajno najbolji učinak (125).

*Ixeris dentata* tradicionalna je medicinska biljka korištena u Koreji, Kini i Japanu za liječenje hepatitisa, dijabetesa, alergija i tumora. Reducira razinu triglicerida i kolesterola u miševa, kao i oksidativni stres. Još jedno istraživanje na životinjskom modelu pokazalo je da su miševi (s induciranim dijabetesom) tretirani biljnim ekstraktom imali povećanu salivaciju i ekspresiju  $\alpha$ -amilaze u slini. Samo jedno korištenje biljnog spreja drastično je povećalo ekspresiju akvaporina-5 u acinusima žlijezda slinovnica i duktalnim stanicama. Inače, ekspresija proteina akvaporin-5 prije tretmana bila je abnormalno niska u slinovnicama miševa, što je vodilo hiposalivaciji i salivarnoj disfunkciji. Osim toga, ekstrakt *Ixeris dentata* potaknuo je ekspresiju natrij-vodikove pumpe u slinovnicama, što sugerira da natrij-vodikova pumpa modulira izlučivanje sline. Još jedan učinak tog ekstrakta bilo je povećanje unutarstaničnog kalcija u žljezdanim stanicama. Sve to upućuje na potencijalnu vrijednost *Ixeris dentata* u liječenju hiposalivacije i kserostomije uzrokovane dijabetesom (126).

## 2.9. Afte

Afte su najčešće oralne lezije, a najveća je incidencija u populaciji između 35 i 44 godine. Izravno su povezane s dobi, spolom i socioekonomskim statusom. Riječ dolazi od grčke riječi *aphtha*, što znači 'ulkus'. Aftozni ulkusi bolni su te se nakon 24 sata pojavljuje sivkasto-žuta membrana s eritematoznim haloom. Pojavljuju se na nekeratiniziranoj sluznici, poput sluznice jezika, bukalne sluznice i usnica. Etiologija rekurentnih aftoznih ulkusa nije poznata, a s obzirom na kliničke karakteristike dijele se na male, velike i herpetiformne afte. Najčešći su tip male afte, s prevalencijom od 70 % i promjerom lezija manjim od 1 cm. One imaju čisti rub te cijele za 10 do 14 dana. Velike afte, s prevalencijom od 7 do 20 % imaju promjer veći od 1 cm te se uz njih pacijenti mogu žaliti i na disfagiju. Cijeljenje lezija može trajati tjednima. Herpetiformni oblik afti rijedak je te se klinički nalaze mali i multipli ulkusi, a cijeljenje traje od 7 do 10 dana. Rekurentni aftozni ulkusi češći su među ženama bijele rase te se obično prvi put pojavljuju u drugom desetljeću života. Etiologija je multifaktorska, a čimbenici su imunološki, psihološki, traume, preosjetljivost, obiteljska anamneza, krvni poremećaji, malnutricija te zloupotreba lijekova poput antineoplastika i barbiturata. Konzumacija čokolade i orašastih plodova rizični je faktor za pojavljivanje bolesti. Nedostatak vitamina B, posebice B12, folne kiseline, željeza i cinka također su povezani s osjetljivošću na afte.

Liječenje afti najčešće uključuje smanjivanje boli i upale, prevenciju sekundarne infekcije, smanjenje trajanja i ponavljanja afti. Nakon oralne higijene najčešće se preporučuju lokalni i oralni steroidi s učinkom na T-limfocite za smanjivanje upale, zatim lokalni antibiotici poput CHX-a i benzidamina, nadomjesci vitamina i minerala (vitamin B12, željezo, folna kiselina) i izbjegavanje alergena iz hrane. Ostali oblici liječenja uključuju amleksanoks, potentni inhibitor upale, te levamisol i talidomid.

Općenito se preporučuje upotreba topikalnih agensa zbog direktnog utjecaja na ulkus i smanjene pojavnosti nuspojava u odnosu na sistemske lijekove (127).

Prirodni biljni lijekovi kao alternativna terapija rekurentnom aftoznom stomatitisu koriste se desetljećima diljem svijeta. Biljni lijekovi mogu smanjiti veličinu ulkusa, reducirati bol te skratiti vrijeme zacjeljivanja. 10%-tni ekstrakt nara (*Punica granatum*) u gelu je izazvao značajno kraće vrijeme cijeljenja,  $8,6 \pm 0,99$  dana zabilježeno je kod placeba, a  $5,3 \pm 0,81$  dan kod nara. Gel nara osim toga skraćuje prosječno vrijeme trajanja boli ( $3,4 \pm 1,09$ , u odnosu na

placebo  $5,9 \pm 0,6$  dana). *Satureja khuzestanica* također skraćuje cijeljenje. Rezultati za njezin ekstrakt iznosili su  $5,90 \pm 1,24$  dana, a za esencijalno ulje nešto više:  $6,85 \pm 1,3$  dana. Placebo je imao značajno lošiji rezultat:  $10,40 \pm 1,66$  dana. Još jedna studija pokazala je blagotvoran učinak nara na afte. Nar je skratio vrijeme cijeljenja te je povećano zadovoljstvo pacijenata. Autori to pripisuju antioksidativnoj aktivnosti i sadržaju fenola u naru.

Nuspojave uglavnom nisu zabilježene ili su vrlo blage, primjerice esencijalno ulje biljke *Satureja khuzestanica* izazvalo je blagi osjećaj pečenja kod dvaju ispitanika.

Svi se autori slažu da je potrebno još dokaza kako bi se evaluirala učinkovitost i sigurnost biljnih lijekova (128 – 130).

Yunnan Baiyao dobro je poznati prah u tradicionalnoj kineskoj medicini. Inicijalno je korišten zbog svog antihemoragijskog i hemostatskog djelovanja. U Kini se koristi u terapiji rekurentnog aftoznog stomatitisa. Zbog nedostatka pouzdanih kliničkih podataka provedeno je istraživanje na 227 pacijenata s rekurentnim malim aftama. Zubnu pastu s prahom Yunnan Baiyao ispitanici su koristili dva puta dnevno tijekom pet dana. Ispitivana zubna pasta pokazala se značajno učinkovitijom u smanjivanju lezije, skraćivanju vremena cijeljenja te smanjivanju osjećaja boli u odnosu na placebo, a nuspojave nisu primijećene. Autori zaključuju da bi ispitivani prah mogao poslužiti kao alternativna terapija za male afte (131).

Đumbir je također zanimljiv biljni agens u terapiji afti zbog svog protuupalnog i analgetskog djelovanja. Jedna klinička studija na 15 ispitanika potvrdila je smanjenje boli kod ispitivane skupine, ali veličina ulkusa i vrijeme cijeljenja nisu bili značajno drukčiji od placebo skupine (132).

Tinktura kamilice ima svoje brojne primjene u medicini. Njezino protuupalno, antimikrobno i analgetsko djelovanje važno je u terapiji afti. Aktivni sastojci odgovorni za spomenuta djelovanja kamilice jesu azolen, kamosolen i flavonoidi. Otopina za ispiranje s kamilicom kontrolira bol i osjećaj pečenja bez nuspojava. Ubrzava i cijeljenje te se stoga preporučuje kao alternativna terapija rekurentnih aftoznih ulceracija (133).

## 2.10. Dentalna erozija

Prevalencija dentalne erozije raste posljednjih godina. Dentalna erozija definirana je kao kemijski proces koji uključuje postupni gubitak tvrdog zubnog tkiva zbog intrinzičnih i ekstrinzičnih kiselina koje nisu bakterijskog podrijetla. Napredniji stadiji dentalne erozije mogu utjecati na estetiku i funkciju, a time i kvalitetu života pacijenta. Stoga je potrebno utvrditi učinkovite preventivne i terapijske pristupe usmjerene na etiopatogenezu lezija. S preventivnim mjerama potrebno je započeti što je ranije moguće te isključiti uzroke problema, poput prehrambenih navika. Dodatno, prevencija može uključivati strategiju kojom bi se ojačali biološki zaštitni mehanizmi. Slina se smatra najvažnijim biološkim čimbenikom u patogenezi dentalne erozije. Zaštitni mehanizmi sline uključuju oblikovanje caklinske pelikule kao nebakterijskog organskog filma. Pelikula prekriva površinu cakline te nastaje adsorpcijom proteina, lipida i ostalih makromolekula iz sline. Ona ima važnu ulogu u prevenciji dentalne erozije jer služi kao posrednik koji umanjuje direktni kontakt kiselina s caklinskom površinom. Zaštitni potencijal pelikule ovisi o njezinim fizičkim svojstvima, uključujući debljinu i vrijeme maturacije. Studije pokazuju da pelikula formirana tijekom dva sata ili manje pruža maksimalnu zaštitu od erozivne demineralizacije. Jedna od mogućih strategija očuvanja pelikule mogla bi biti modifikacija njezina sastava. Lipidi čine oko 25 % suhe tvari caklinske pelikule te je poznato da lipofilna komponentna može modulirati sastav i ultrastrukturu pelikule. Vjeruje se da je pelikula bogata lipidima otpornija na kiselinske izazove te tako štiti caklinu od erozije.

Budući da su biljna ulja prirodna, jestiva, jeftina i lako dostupna, njihov je preventivni potencijal opsežno istražen. Zbog brojnosti njihovih vrsta antierozivni potencijal pojedinog ulja mogao bi ovisiti o njegovu sastavu, to jest tipovima masnih kiselina i ostalim komponentama.

Ionta i suradnici istraživali su utjecaj biljnih ulja na stečenu caklinsku eroziju. Stečena erozija pripremljena je *in situ* za dva sata. Ispitivana ulja bila su palmino, kokosovo, suncokretovo, maslinovo te ulje šafranike. Caklinski blokovi s erozijom tretirani su pripravcima, pri čemu je kao negativna kontrola poslužila deionizirana voda, a kao pozitivna kontrola komercijalni pripravak protiv dentalnih erozija. Nakon toga caklinski su blokovi uronjeni u umjetnu slinu te u 0,5%-tnu limunsku kiselinu. Mjerio se postotak površinskog

gubitka tvrdoće. Najbolje rezultate pokazalo je palmino, a slijedilo ga je suncokretovo ulje (134).

*Galla chinensis* tradicionalna je kineska biljka istraživana uglavnom u svrhu antikarijesne aktivnosti. Ranija istraživanja indiciraju da različite kemijske komponente te biljke mogu inhibirati demineralizaciju i potaknuti remineralizaciju cakline. *Galla chinensis* i galična kiselina mogu pospješiti remineralizaciju ranog zubnog karijesa. Čini se da galična kiselina ima bolji učinak na površinu lezije, a *Galla chinensis* na unutrašnjost lezije. Kemijske komponente *Galla chinensis* mogu regulirati demineralizacijsko-remineralizacijsku ravnotežu utjecajem na morfologiju i kemijsku strukturu caklinskih kristala. Mehanizam djelovanja različit je od fluorida, pospješujući transport iona kroz strukturu lezije dentalne erozije (135).

Zeleni čaj (*Camellia sinensis*) bogat je polifenolima koji imaju inhibitorni učinak na MMP. MMP je odgovoran za degradaciju kolagenog matriksa dentina. Time zeleni čaj povećava mikrotvrdoću erodiranog dentina i poboljšava erodiranu teksturu (136). Ekstrakt zelenog čaja (0,61%-tna otopina) pokazuje zaštitni učinak usporediv s 0,06%-tnom otopinom CHX-a i otopinom s 250 ppm fluora (137).



## 2.11. Uklanjanje mrlja

Soda bikarbona (natrijev hidrogenkarbonat) čest je sastojak u zubnim pastama zbog svoje abrazivnosti koja vodi uklanjanju mrlja. Soda bikarbona je bijeli prah s pH-vrijednosti oko 8. Neki autori tvrde da abrazivi poput silike i sode bikarbone mogu ukloniti ekstrinzične mrlje, ali ne mogu eliminirati dublje, intrinzične mrlje. Drugi tvrde da je rezultat mehaničkog četkanja sodom u zubnoj pasti bilo uklanjanje intrinzičnih mrlja.

U jednoj je studiji soda bikarbona jedino u kombinaciji s malim postotkom peroksida uspjela dovesti do promjene boje, ali ne i kao samostalni agens (138).

Kod mrlja stečenih dugotrajnom upotrebom klorheksidin-diglukonata zubne paste sa sodom bikarbonom i one bez nje nisu pokazale statistički značajnu razliku u uklanjanju mrlja. Razlika je nakon šest tjedana bila vidljiva jedino na vidljivim površinama, sugerirajući pritom na učinkovitost sode bikarbone na pristupačnijim područjima. S obzirom na to da su primijećeni različiti rezultati na različitim površinama zuba, autori zaključuju da su potrebna daljnja istraživanja (139).

Soda bikarbona pokazala se kao koristan dodatak vodikovu peroksidu tijekom procesa izbjeljivanja. 35%-tni vodikov peroksid i kombinacija 30%-tnog vodikova peroksida i sode bikarbone pokazali su usporediv učinak izbjeljivanja, s tim što je u kombinaciji sa sodom bikarbonom došlo do manje dubine erozije cakline i slabijeg povećanja površinske hrapavosti. Ti se učinci pripisuju povećanoj pH-vrijednosti sode bikarbone (140).

## 2.12. Upotreba prirodnih tvari u raznim granama stomatologije

### 2.12.1. Oralna kirurgija

Oralna kirurgija specijalistička je grana stomatologije koja se bavi dijagnostikom, kirurškim liječenjem bolesti zuba, čeljusti, usne šupljine i bliskih okolnih područja. Uključuje i liječenje benignih patoloških promjena usne šupljine, specifičnih i nespecifičnih infekcija te traumatologiju zuba i čeljusti, pretprotetsku kirurgiju, kiruršku protetiku i implantologiju (141).

Bol nakon kirurškog vađenja impaktiranih molara razlog je zabrinutosti među praktičarima. Preporučuju se različiti protokoli da bi se reducirala postoperativna bol, međutim svaki ima određene nuspojave i ograničenja. S obzirom na to da zeleni čaj posjeduje već spomenuta protuupalna i antibakterijska svojstva, postavlja se pitanje može li nam pomoći u kontroli postoperativne boli. Osim toga, uspješan je u borbi protiv kariogenih i parodontnih patogena. 43 pacijenta imala su obostrane ekstrakcije impaktiranih trećih molara. U postoperativnom razdoblju nakon prve ekstrakcije ispirali su usta zelenim čajem, a u postoperativnom razdoblju druge ekstrakcije koristili su placebo. Kada su ispirali zelenim čajem, koristili su značajno manje analgetika u odnosu na kontrolu. Nisu zabilježene nuspojave te bi zeleni čaj mogao biti prikladan i siguran način kontrole postoperativne boli nakon kirurške ekstrakcije umnjaka (142).

Đumbir, gomolj biljke *Zingiber officinale*, posjeduje agense koji inhibiraju sintezu prostaglandina te ima protuupalni učinak. Neke studije pokazuju da su farmakološka svojstva đumbira slična novijim dvostruko djelujućim nesteroidnim antireumaticima. Njihove komponente mogu inhibirati metabolizam arahidonske kiseline kroz put ciklooksigenaze i lipoksigenaze te imaju manje nuspojava u odnosu na konvencionalne nesteroidne antireumatike. Đumbir može olakšati bol i naticanje kod raznih sistemskih bolesti bez ozbiljnih nuspojava, čak i ako se koristi dulji vremenski period. U istraživanju koje je obuhvatilo 67 pacijenata nakon operacije impaktiranih umnjaka pokazalo se da je đumbir imao rezultate usporedive s ibuprofenom kada govorimo o kontroli boli i klasičnim kliničkim postoperativnim nalazima (143).

Bromelain (enzim ananasa) vodeni je ekstrakt dobiven iz matičnih stanica i voća ananasa te sadrži visoku razinu proteolitičkih enzima. On izravno utječe na medijatore boli poput bradikinina, iako je njegovo analgetsko djelovanje blisko povezano s protuupalnim

svojstvima. Taj fibrinolitički agens potiče reapsorpciju edema u cirkulaciji, smanjuje oticanje, bol i vrijeme zacjeljivanja nakon traume ili kirurškog zahvata. Studije pokazuju da bromelain razgrađuje fibrin i tako eliminira edem. Neizravno bromelain produljuje vrijeme konverzije protrombina u trombin, koji aktivira plazminogen u plazmin, što znači da prevenira formaciju fibrina. Sve to utječe na smanjenu vaskularnu permeabilnost. Dodatno, bromelain inhibira sintezu proupalnih prostaglandina, naročito prostaglandina E2. Ipak, studija u kojoj se proučavalo djelovanje oralno administriranog bromelaina (150 mg na dan) nije pokazala značajniju razliku u rezultatima u odnosu na placebo skupinu kod pacijenata nakon operacije ekstrakcije donjih umnjaka, iako je zabilježena nešto manja upala i bolje otvaranje usta kod eksperimentalne skupine (144).

Jedna je studija ispitala antimikrobni učinak nevena i zelenog čaja u obliku otopina za ispiranje s 0,12%-tnim klorheksidin-diglukonom na adherenciju mikroorganizama na šavove nakon ekstrakcije neeruptiranih trećih molara. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine (zeleni čaj, neven, klorheksidin-diglukonat) te su uzeti uzorci mikroorganizama prilikom skidanja šavova sedam dana nakon operacije. Neven i zeleni čaj pokazali su antimikrobnu aktivnost u obliku sprječavanja adherencije mikroorganizama na šavove, ali ne tako učinkovito kao klorheksidin-diglukonat (145).

Aloe vera je zbog svojih brojnih benefita i pozitivnih utjecaja na zacjeljivanje tkiva istražena i u smislu zacjeljivanja postekstrakcijske rane. 40 pacijenata nakon atraumatske ekstrakcije zuba podijeljeno je u dvije skupine. Jednoj skupini samo su propisani analgetici, dok su drugoj skupini u postekstrakcijsku alveolu stavljene spužvice s gelom aloe vere. Kontrolna skupina pokazala je cijeljenje od 60 % na treći dan i 70 % na sedmi dan. Eksperimentalna skupina imala je cijeljenje od 70 % na treći dan i 90 % na sedmi dan. Skupina s aloe verom imala je značajno smanjenu razinu boli već dva sata nakon ekstrakcije te je percepcija boli na drugi, treći i sedmi dan bila statistički značajno bolja u odnosu na kontrolnu skupinu. Time je aloe vera pokazala jedinstveno svojstvo poticanja cijeljenja bez nuspojava (146).

Kadulja (*Salvia officinalis*) dobro je poznata biljka koja raste na Balkanu i Mediteranu. Biološki aktivne komponente nalaze se u njezinu eteričnom ulju i pretežno su to ketoni, zatim cineol, borneol, kafeinska, nikotinska, tanična kiselina, nikotinamid i brojne druge. One su zaslužne za njezino protuupalno, antiseptičko, adstringentno i cikatrizacijsko djelovanje.

Adstringentno svojstvo kadulje pripisuje se relativno visokom sadržaju tanina. Stoga se preporučuje kod raznih ekcema, ulceracija, infekcija i rana bilo koje vrste u usnoj šupljini (147).

Periimplantitis je upalni proces karakteriziran gubitkom kosti oko implantata i krvarenjem na sondiranje. Kolonizacija bakterija u džepu oko implantata jedan je od najvažnijih etioloških faktora u razvoju periimplantitisa. Iako se antibiotici rutinski koriste kao učinkoviti antibakterijski lijekovi, zbog njihovih nuspojava i rezistencije istraživači se počinju okretati novim zanimljivim biljnim lijekovima. Još uvijek je vrlo malo studija o tome, a jedna od njih ispitala je antimikrobne učinke ekstrakta *Allium sativum* (češnjak) i esencijalnog ulja *Ziziphora clinopodioides* na *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ekstrakt češnjaka nije pokazao antimikrobni učinak, dok je esencijalno ulje *Ziziphora clinopodioides* pokazalo zadovoljavajući efekt protiv *Staphylococcus aureus*, te bi se moglo koristiti kao učinkovit antimikrobni agens, sam ili u kombinaciji s ostalim antibioticima u liječenju infekcija *Staphylococcus aureus* (148).

### **2.12.2. Ortodoncija**

Malokluzija je treći najčešći oralni problem. U posljednjih nekoliko desetljeća primijećena je veća potreba za ortodontskim tretmanom među djecom i odraslima. Literatura pokazuje da prisutnost fiksnog ili mobilnog ortodontskog aparata u usnoj šupljini pruža retentivne površine za akumulaciju mikrobnog plaka i inicijaciju karijesa, što u konačnici dovodi do kompromitacije oralnog zdravlja i posljedično parodontne infekcije. Osim toga, prisutnost ortodontskih bravica i žica u ustima uzrokuje otežano održavanje oralne higijene. Ortodontske naprave uzrokuju fizičko-kemijske promjene u mikrobnjoj flori usne šupljine, što rezultira povećanim brojem kariogenih mikroorganizama. Osim karijesa, fiksni ortodontski aparati često rezultiraju povećanom razinom parodontnih patogena u supragingivnom i subgingivnom biofilmu i time uzrokuju upalu gingive tijekom ortodontskog tretmana.

Dentalni plak akumulira se oko bravica te uzrokuje demineralizaciju okolne cakline. Plak je faktor odgovoran za porast incidencije dentalnog karijesa i parodontnih bolesti. Oralni streptokoki prvi su kolonizatori dentalnog plaka i odgovorni su za njegovu maturaciju (*S. sanguinis*, *S. salivarius*, *Sm*, *S. sobrinus*). Kariogena svojstva bakterije duguju stvaranju netopljivih glukana iz saharoze, sposobnosti adheriranja na zubne površine i stvaranja kiselina.

Brojni antimikrobni proizvodi komercijalno su dostupni u trgovinama. CHX je najzastupljeniji među tim proizvodima. Osim široka antimikrobnog spektra, on ima i neke nuspojave, poput obojenja zuba, jezika i protetskih nadomjestaka, neugodnog okusa, osjećaja pečenja i suhoće zbog deskvamacije oralne sluznice, stvaranja kamenca te oticanja parotide. Stoga se pronalazak prirodnih antimikrobnih tvari s minimalnim nuspojavama čini nužnim.

*Punica granatum L.* ili nar bogat je bioaktivnim komponentama korisnima u liječenju široka spektra bolesti poput raka, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, bakterijskih infekcija, kožnih bolesti i brojnih drugih. Koriste se gotovo svi dijelovi biljke – cvjetovi, kora, voće, korijenje i sjemenke – te svi imaju svoju namjenu. Vodeni ekstrakt nara *in vitro* pokazuje značajno antibakterijsko svojstvo na pet spomenutih kariogenih bakterija i bakterijsku formaciju biofilma na ortodontsku žicu.

*Zataria multiflora* raste u Iranu, Pakistanu i Afganistanu. Glavne komponente esencijalnog ulja te biljke uključuju fenolne komponente poput karvakrola, timola i eugenola. Djeluje protiv meticilin-rezistentne *S. aureus*. U laboratorijskoj studiji elastomerne ligature eksperimentalno su kontaminirane sa *S. aureus*, *Ef* i *Ca*. Zatim su dekontaminirane s 0,2%-tnom otopinom CHX-a kao kontrolom i otopinom *Zataria multiflora* (0,5 mg/ml). Dok je CHX uspio eliminirati sve ispitivane mikroorganizme, eksperimentalna otopina uspjela je potpuno ukloniti jedino *Ca*. Ipak, postojala je statistička razlika u broju bakterija prije i nakon dezinfekcije biljnim ekstraktom (149, 150).

*Rhus coriaria L.* (mirisavi ruj) maleno je listopadno drvo koje raste do 5 metara visine. Kultiviran je na širokom području od Kanarskih otoka do mediteranske obale, Irana i Afganistana. U tradicionalnoj medicini koristio se u liječenju anoreksije, proljeva, hemoragije i hiperglikemije. *In vitro* vodeni ekstrakt pokazuje značajno antibakterijsko djelovanje protiv pet najčešćih oralnih bakterija (*S. sobrinus*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *Sm*, *Ef*) te inhibira stvaranje bakterijskog biofilma na ortodontskim žicama (151).

### 2.12.3. Endodoncija

Mikroorganizmi su primarni etiološki faktor u razvoju pulpnih i periapikalnih bolesti. Cilj je endodontskog liječenja kompletna eliminacija mikroba iz pulpnog prostora. To se postiže kemomehaničkom preparacijom nakon koje slijedi obturacija kanalnog sustava zuba. Dok mehanička instrumentacija može ukloniti značajan broj bakterija iz pulpnog prostora, bakterije

koje zaostaju u dentinskim kanalićima mogu uzrokovati ili održavati periradikularnu upalu. Stoga se uz mehaničku instrumentaciju pulpnog prostora koriste razne irigacijske otopine. Prema postojećoj literaturi, natrijev hipoklorit (NaOCl) i 2%-tni CHX najčešće su korišteni irigansi. Unatoč tome, imaju brojne neželjene karakteristike. Tako NaOCl može imati toksične učinke na tkiva domaćina ako se protisne izvan kanalnog sustava te može negativno utjecati na cijeljenje, ima alergijski potencijal, nepoželjan okus i miris te nemogućnost uklanjanja zaostatnog sloja. Upotreba CHX-a općenito je ograničena zbog mogućnosti diskoloracije zuba i jezika, gubitka okusa, osjećaja pečenja oralne sluznice i subjektivnog osjećaja suhих usta. Učinkovitost CHX-a u čišćenju korijenskih kanala općenito je manja u odnosu na NaOCl. Kalcijev hidroksid nije učinkovit u uklanjanju bakterija iz dentinskih tubulusa. Zabilježeno je da je *Ef* prisutna u dentinskim tubulusima rezistentna na kalcijev hidroksid dulje od 10 dana.

Posljednjih godina pod povećalom su brojni biljni ekstrakti zbog svojega antimikrobnog djelovanja, i to na bakterije s kariogenim djelovanjem te uzročnike periradikularne patologije.

Već mnogo puta spomenuta *Azadirachta indica* ili nim možda je i najkorisnija tradicionalna medicinska biljka, čiji se svaki dio (voće, sjemenke, lišće, kora, korijenje) upotrebljava za tretman određenih stanja i bolesti. Ima dokazano antiseptičko, antivirusno, antipiretičko, protuupalno, antiulcerozno i antifugalno svojstvo. *Mimusops elengi* drvo je koje raste diljem Indije te se koristi u kućnoj medicini za liječenje brojnih sistemskih bolesti, uključujući i dentalne probleme. Ima značajno protuupalno, analgetsko i antipiretsko svojstvo. Njegova kora djeluje adstringentno te se koristi za grgljanje kod odontopatija te upaljene i krvareće gingive, a grančice se koriste umjesto klasične zubne četkice. Zbog obećavajućeg antimikrobnog potencijala metanolni ekstrakt spomenutih biljaka ispitan je *in vitro* na biofilm čestih endodontskih patogena poput *Sm*, *Ef*, *Staphylococcus aureus* i *Ca* na ekstrahiranim ljudskim zubima. Iako su pokazale značajan učinak u odnosu na negativnu kontrolu (fiziološka otopina), CHX je ipak bio superiorniji u odnosu na biljne ekstrakte (4, 152).

Sok biljke noni (*Morinda citrifolia*) (Slika 18.) nameće se kao moguća alternativa NaOCl. Sadrži antibakterijske komponente L-asperulozida s alizarinom te ima antivirusna, antifungalna, antitumorska, protuupalna, analgetska i imunomodulacijska svojstva, što upućuje na njezinu potencijalnu upotrebu kao endodontskog irigansa. Stoga je u jednom istraživanju ispitan i uspoređen *in vivo* učinak 6%-tnih *Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica* i 3%-tnog NaOCl kao irigansa korijenskog kanala. Kanali 30 maksilarnih prednjih zuba instrumentirani su i isprani ispitivanim otopinama. Uzorci su uzeti pomoću papirnatih štapića prije i nakon

kemomehaničke obrade kanala. Rezultati su pokazali kako nije bilo razlike u broju aerobnih i anaerobnih bakterija između triju ispitanih otopina (153).



Slika 18. Voće biljke *Morinda citrifolia*. Preuzeto s dopuštenjem izdavača iz: (7).

Osim toga, *Morinda citrifolia* i *Azadirachta indica* pokazuju učinak i protiv *Ef* kao najčešćeg mikroorganizma nađenog u neuspjelim endodontskim zahvatima koji zahtijevaju reviziju. U istraživanju *in vitro* na bakterijama uzgojenim u agar-difuzijskoj metodi najveću inhibitornu zonu pokazao je NaOCl, zatim *Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica* te na kraju ekstrakt aloe vere (154).

Nešto drukčije rezultate imalo je istraživanje *in vitro* ekstrakta lišća nima, ekstrakta sjemenki grejpa, 3%-tnog NaOCl te apsolutnog etanola na *Ef*. Lišće nima i sjemenke grejpa pokazali su zonu inhibicije, sugerirajući da imaju antimikrobni potencijal. Ekstrakt lišća nima pokazao je značajno veću zonu inhibicije od 3%-tnog NaOCl. Zone inhibicije sjemenki grejpa nisu bile tako značajne kao one lišća nima. Autori zaključuju da unatoč ograničenjima te studije nim ipak pokazuje snažno antimikrobno svojstvo protiv *Ef* te bi se trebao razmotriti kao potencijalni endodontski irigans (155).

Još jedna studija koja je objedinila nekoliko biljnih pripravaka (kurkumu, aloe veru, *Myristica fragrans*, *Terminalia chebula*, nim) predstavila je nim kao uspješno sredstvo u

eliminaciji *Ef*. Ekstrakt lišća nima imao je antimikrobni učinak protiv *Ef* i *Ca* podjednak 5,25%-tnom NaOCl (156).

Također već spomenuta, tulusi (*Ocimum sanctum*) sveta je biljka indijskog podrijetla, a nazivaju je i majkom prirodne medicine. Lako je dostupna te nema nuspojava. Antimikrobnu aktivnost duguje svojim komponentama, ursoličnoj kiselini i karvakrolu. Testirana je protiv brojnih mikroorganizama, uključujući i endodontske patogene. Tako je zajedno s nimom testirana na problematičnu *Ef* te je njihovo djelovanje uspoređeno s CHX-om. Bakterija je uzgojena agar-difuzijskom metodom te su uspoređene zone inhibicije ispitivanih skupina. Najbolji učinak pokazao je CHX (2%-tni), a slijedili su ga nim i zatim ekstrakt tulsija (157).

Antibakterijska svojstva nima kao irigansa korijenskih kanala obuhvatilo je još jedno istraživanje, uključujući kurkumu, protiv *Ef*. Biljni preparati uspoređeni su s 5%-tnim NaOCl i 2%-tnim CHX-om *in vitro* na bakterijama uzgojenim agar-difuzijskom metodom. CHX i nim pokazali su najveću antibakterijsku aktivnost protiv spomenute bakterije, a slijedio ih je NaOCl. Nije bilo statistički značajne razlike između nima, CHX-a i NaOCl. Autori zaključuju da bi nim mogao biti obećavajuća alternativa postojećim irigansima (158).

Prirodni preparati posebno su zanimljivi kada se radi o endodontskom liječenju mliječnih zuba, s obzirom na to da su komercijalni intrakanalni medikamenti citotoksični i nemaju mogućnost eliminacije bakterija iz dentinskih tubulusa. Inficirani mliječni zubi imaju polimikrobnu strukturu sa širokim spektrom anaerobnih bakterija. S obzirom na nuspojave NaOCl te neugodan miris i okus, potrebno je tražiti alternativu. Iz endodontski liječenih mliječnih zuba izolirani su najčešći patogeni (*Porphyromonas sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus aureus*) i ispitano je djelovanje biljnih agensa na njih, u usporedbi s NaOCl. Kurkuma (turmerik), odnosno njezin etanolni ekstrakt, pokazuje dobro djelovanje protiv većine ispitivanih bakterija, podjednako kao i NaOCl. Ekstrakt zelenog čaja nije imao tako dobro izraženo djelovanje protiv spomenutih bakterija (159).

U jednom zanimljivom istraživanju upotrijebljena je kurkuma kao medikamentni intrakanalni uložak u liječenju inficiranog mliječnog zuba. Osušeni gomolj turmerika smrvljen je u fini prah pod higijenskim uvjetima kako bi se stvorio prah turmerika. Taj prah, destilirana voda i radiolucetni materijal pomiješani su u omjeru 1:3:3. Petnaest mliječnih zuba kod 15-ero djece tretirano je uobičajenim postupkom te je na pulpu stavljena ispitivana mješavina pomoću cementa nosača, a zatim je nanesen cink-oksido-eugenol, stakloionomerni cement i



kompozitna restauracija. Pacijenti su pregledani nakon tri tjedna te nakon dva, četiri i šest mjeseci, a ispitavala se odsutnost znakova i simptoma (bol, osjetljivost na perkusiju, pomičnost zuba, fistula, radiolucencija na radiografskim snimkama). Samo je kod jednog pacijenta zabilježena pojava boli nakon šest mjeseci. Time je tretman pulpotomije pomoću turmeričnog praha kod mliječnih zuba pokazao klinički i radiografski uspjeh. Međutim, potrebna su daljnja histološka istraživanja kako bi se utvrdio zacjeljujući učinak turmerika na dentalnu pulpu (160).

Propolis bi također mogao imati svoju ulogu u liječenju inficiranih mliječnih zuba. Uspješnost ART metode mogla bi biti poboljšana ako se eliminiraju kariogeni mikroorganizmi iz kaviteta. Kako bi se postigao taj cilj, potrebno je korištenje dezinfekcijskih agensa. U istraživanju *in vivo* na 80 mliječnih zuba prepariranih ART procedurom, i u „konkurenciji“ s fosfat-fluoridnim gelom, diodnim laserom i 2%-tnim CHX-om, diodni laser i brazilski propolis pokazali su se jednakima CHX-u u eliminaciji *Sm* i laktobacila, dok je fosfat-fluoridni gel pokazao najslabije djelovanje. U još jednoj studiji *in vivo* na mliječnim kutnjacima tretiranim ART procedurom propolis i aloe vera pokazali su statistički bolje rezultate u eliminaciji bakterija u odnosu na kontrolu (destilirana voda) (161, 162).

Ekstrahirani humani mandibularni premolari biomehanički su preparirani, vertikalno presječeni te eksponirani *Ca* uzgojenoj na agru kako bi se stvorio biofilm. Nakon dva dana premolari su tretirani ispitivanim otopinama i kontrolom (nim, *Morinda citrifolia*, propolis, NaOCl, fiziološka otopina) te je evaluiran rast i broj kolonija *Ca*. NaOCl i propolis pokazali su najveće antifungalno djelovanje bez statističke razlike među njima. Po učinku ih je pratio nim. *Morinda citrifolia* imala je limitirano djelovanje praćeno negativnom kontrolom, fiziološkom otopinom. Time se propolis istaknuo kao snažan antifungalni agens (163).

S obzirom na složenost eliminacije *Ef* i njezinu ulogu u perzistirajućim infekcijama, neki autori pozabavili su se tim pitanjem i kao odgovor ponudili propolis. 90 ekstrahiranih zuba kontaminiranih s *Ef* podijeljeno je u četiri eksperimentalne skupine: s propolisom, gelom CHX-a i metronidazola, kalcijevim hidroksidom i kurkumom. Unatoč ograničenjima te studije, propolis se pokazao najboljim antimikrobnim agensom protiv *Ef*, slijedili su ga kombinacija CHX-a i metronidazola, kurkuma i na kraju kalcijev hidroksid. U još jednom istraživanju *in vitro* na kontaminiranim (*Ef*) ekstrahiranim zubima potvrđena je uspješnost propolisa kao intrakanalnog agensa. Propolis je imao statistički značajno bolje rezultate u eradikaciji *Ef* u odnosu na kalcijev hidroksid (164, 165).

I brojne druge biljke s obzirom na svoje antibakterijsko djelovanje mogu biti učinkovite u eliminaciji *Ef*. Tako *Ocimum sanctum*, *Cinnamomum zeylanicum* i *Syzygium aromaticum* pokazuju dobru eliminaciju *Ef* na ekstrahiranim kontaminiranim zubima, to jest na njihovim korijenskim kanalima. Dok NaOCl pokazuje 96 – 100%-tnu eliminaciju, *Syzygium aromaticum* i *Cinnamomum zeylanicum* pokazuju 80 – 85%-tnu eliminaciju. Nešto slabijim pokazao se *Ocimum sanctum* (70 – 75%-tna eliminacija *Ef*). Biljni pripravak sa sadržajem *Syzygium aromaticum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Eucalyptus globulus* i *Mentha piperita* smjestio se po antimikrobnom učinku na *Ef* iza 2%-tnog CHX-a, a ispred 5,25%-tnog NaOCl u jednom istraživanju, te autori zaključuju kako je taj eksperimentalni proizvod učinkovit poput konvencionalnih irigansa. Biljke *Emblica officinalis* i *Psidium guajava* također posjeduju antibakterijski učinak protiv *Ef*. *Emblica officinalis* učinkovitija je od zlatnog standarda NaOCl, dok je *Psidium guajava* nešto slabija od NaOCl, a obje bi se potencijalno mogle koristiti kao antibakterijski intrakanalni irigansi (166 – 168).

Sljedeća je studija objedinila najpoznatije biljne agense kao potencijalne intrakanalne iriganse protiv *Ef*. Tako su propolis, nim, trifala, kurkuma i *Morinda citrifolia* ispitani u usporedbi s 2,5%-tnim NaOCl. Učinkovitost uklanjanja *Ef* bila je najveća kod NaOCl, a zatim su slijedili propolis, nim, trifala, kurkuma i *Morinda citrifolia*. Propolis se pokazao najboljim biljnim pripravkom te je, uz nim, pokazao statistički značajno antibakterijsko djelovanje (169).

U potrazi za biokompatibilnom alternativom NaOCl ispitan je i ekstrakt češnjaka te njegova mogućnost prodiranja u korijenski dentin. 70%-tni ekstrakt češnjaka ima mogućnost uništenja, kao i prevencije formiranja biofilma *Ef*. Ima sličan antimikrobni učinak kao i 5,25%-tni NaOCl. Nema značajne razlike u prodiranju u dentin između ekstrakta češnjaka i NaOCl (170).

I mango bi mogao biti zanimljiva opcija u endodonciji. Ekstrakti *Mangifera indica* (mango) i *Ocimum sanctum* (tulsi) u usporedbi s 5%-tnim NaOCl i 2%-tnim CHX-om pokazali su se podjednaka u eliminaciji biofilma ili planktonskog oblika *Ef* (171).

Štapiće gutaperke proizvođači obično pakiraju u aseptične, zatvorene kutije, ali jednom kada su otvorene i izložene okolišu dentalne ordinacije ili prilikom upotrebe, mogu biti kontaminirane brojnim mikroorganizmima. Budući da ne mogu biti ponovno sterilizirane pomoću visoke temperature ili hladne sterilizacije, jedino su rješenje dezinficijensi. 90 štapića

gutaperke podijeljeno je u dvije skupine, ovisno o tome jesu li kontaminirani s *Ef* ili *Staphylococcus aureus*. 10 štapića ostalo je nekontaminirano te je poslužilo kao negativna kontrola. 40 preostalih štapića u svakoj skupini podijeljeno je u još tri skupine ovisno o dezinficijensu (aloe vera, sok amle i *pancha tulsija*) te je četvrta skupina poslužila kao pozitivna kontrola (štapići bez ikakva dezinficijensa). *Pancha tulsi* pokazao se kao superioran dezinficijens, a slijedio ga je sok amle (172).

**3. RASPRAVA**

Za prirodne tvari vjeruje se da su benigne i da ne mogu prouzročiti ozbiljnu toksičnost. U novije vrijeme postoji masovna industrija biljnih medikamenata zbog manjih troškova u odnosu na konvencionalne lijekove. Ipak, neki biljni lijekovi mogu uzrokovati ozbiljnu toksičnost ili čak i smrt. Mnogi biljni pripravci djeluju slično antitrombocitnoj ili antikoagulantnoj terapiji te njihov učinak može biti aditivan učincima tradicionalnih lijekova poput aspirina, klopidogrela ili varfarina. Pacijenti i liječnici često nisu svjesni učinaka tih pripravaka ili su upoznati samo s nekolicinom njih koji utječu na procese zgrušavanja. Taj se problem dodatno komplicira činjenicom da mnogi biljni lijekovi sadrže kombinacije više biljaka u sebi, čime se otežava uočavanje učinka na zgrušavanje krvi.

Najčešće liječnici nisu ti koji propisuju biljne lijekove. Uglavnom su to osobe koje se bave tradicionalnom i alternativnom medicinom te lokalni farmaceutski djelatnici ili medicinske sestre. Oni obično imaju malo iskustva i razumijevanja za to kako biljni proizvodi djeluju na zdravlje njihovih pacijenata, koji su najčešće i pod drugim terapijama, onima s receptom ili bez njega (5).

Nadalje, glavni je problem u prihvaćanju prirodnih proizvoda u manjku adekvatne standardizacije i u nepripremljenosti na taj globalni izazov. Potrebno je osigurati sigurnost i kontrolu kvalitete tih proizvoda standardizacijom nekoliko aspekata, poput nomenklature najčešćih medicinskih biljaka i njihovih izvora, njihova branja, procesiranja, pakiranja, prezervacije, skladištenja te roka trajanja. Potrebno je navesti i kliničku namjenu kako bi se osigurala kvaliteta, sigurnost i učinkovitost.

Postoji strategija SZO-a za promociju tradicionalne medicine koja obuhvaća i životinjske pripravke i minerale. Ona uključuje regulaciju biljne medicine, klasifikaciju, standardizaciju, racionalnu upotrebu, farmakovigilanciju te regulaciju uputa za upotrebu za konzumenta.

SZO je osim toga i klasificirao biljne medikamente na osnovi njihova podrijetla i oblika upotrebe:

Kategorija 1: domaći biljni lijekovi – lijekovi u ovoj kategoriji koriste se u lokalnoj zajednici ili regiji te su dobro poznati lokalnoj populaciji stoljećima u smislu sastava, tretmana i doze.

Kategorija 2: biljni proizvodi u sustavu – u ovoj su kategoriji dobro dokumentirani i dugo korišteni lijekovi, bazirani na teorijama i konceptu prihvaćenom u određenim zemljama (primjerice ajurveda, sidha, unani).

Kategorija 3: modificirani biljni lijekovi – to su lijekovi iz prethodnih dviju skupina koji su promijenjeni u smislu oblika upotrebe, doze, oblika administracije i sastava; takvi proizvodi zbog sigurnosti i upitne učinkovitosti moraju biti pod nacionalnom regulativom i nadzorom.

Kategorija 4: uvezeni proizvodi s biljnom bazom – u ovu kategoriju uključeni su svi uvezeni sirovi materijali i proizvodi te bi zemlja koja ih uvozi trebala imati podatke o sigurnosti i učinkovitosti uvezenih proizvoda (5, 173).

Neke tradicionalne biljke već su prošle više ispitavanja s pozitivnih ishodom, poput nima koji se pokazao korisnim s visokim sadržajem fluorida u svom lišću. Otopine s nimom značajno poboljšavaju gingivne upalne parametre i parametre plaka. Turmerik, s druge strane, pomaže u eliminiranju boli i oticanja te može obrnuti proces prekanceroznih promjena u oralnu submukoznu fibrozu kod ljudi. Grančice biljke *Salvadora persica* učinkovite su u čišćenju zubi, jeftine su i lako dostupne u ruralnim krajevima zemalja u razvoju. Ekstrakt te biljke ima učinak protiv plaka i gingivitisa. Vjeruje se da žvakanje takvih grančica potiče salivaciju, što dodatno pomaže čišćenju zuba i kontroli plaka. Propolis zbog svog složenog sastava ima brojne pozitivne učinke na kontrolu karijesa, gingivitisa, parodontne bolesti, djeluje na dentinsku preosjetljivost, ulceracije, stomatitis, halitozu, infekcije kandidom i brojna druga stanja u usnoj šupljini. Zeleni čaj također ima brojne korisne učinke na oralno zdravlje zbog svog antioksidativnog i antibakterijskog učinka, djeluje na parodontne bolesti, halitozu i karijes te prevenciju oralnog karcinoma (5, 13).

Kako preporučuje i SZO, potreban je oprez i s dobro istraženim biljnim vrstama. Tako primjerice propolis, unatoč brojnim obećavajućim rezultatima, može izazvati alergijsku reakciju kod nekih pacijenata (174). Antimikrobni učinci aloe vere pripisuju se prirodnim biljnim antrakinonima. U relativno malim koncentracijama, zajedno s gelom, antrakinoni imaju analgetsko, antibakterijsko, antifungalno i antivirusno svojstvo, ali u velikim koncentracijama mogu biti toksični (1). Brusnica, premda ima antibakterijsko svojstvo i blokira enzime važne u stvaranju dentalnog plaka, kisela je po prirodi i može dovesti do erozije zubne strukture (5). Ekstrakt češnjaka, unatoč svom antimikrobnom svojstvu, u jednom je istraživanju poboljšao stvaranje biofilma *Sm* na ortodontskoj žici, dok u istom istraživanju *Salvadora persica* nije imala učinka (149).

Problem predstavljaju i nedovoljne nacionalne regulative. Proizvodi su često označeni prema individualnim komponentama istraženima u pojedinim studijama koje se ne temelje na znanstvenim dokazima. Primjer je proizvod reklamiran kao proizvod za suzbijanje halitoze,

koji sadrži kombinaciju peršina i ulje sjemenki pamuka. Taj je proizvod označen kao dodatak prehrani, stoga dokazi o sigurnosti i učinkovitosti protiv halitoze zakonski nisu potrebni. Promotore neutemeljenih oralnih i dentalnih proizvoda treba uvjeriti u provođenje kontroliranih studija adekvatna dizajna kako bi se potvrdila sigurnost i učinkovitost biljnih lijekova. Na taj bi način stomatolozi mogli pružati sigurne informacije svojim pacijentima i navoditi ih u izboru sigurnih i učinkovitih proizvoda (175).

#### **4. ZAKLJUČAK**



Paralelno s razvitkom medicine i tehnologije, ponovno se sve više vraćamo prirodi i izvorima tradicionalne medicine, koja se sve više implementira i u modernu medicinu. Od toga trenda nije izuzeta ni dentalna medicina. Konvencionalni lijekovi i zlatni standardi suvremene dentalne medicine imaju svoje nedostatke i nuspojave, a s obzirom na neiscrpan izvor novih aktivnih supstanci iz biljaka i drugih tvari prirodnog podrijetla (samo je 1 % od 500 000 biljnih vrsta fitokemijski istraženo), dužnost je istraživača tragati za boljim opcijama i novim lijekovima. S današnjom tehnologijom i saznanjima moguće je učinkovitije istražiti što nam priroda pruža.

Neke od najviše istraživanih biljnih vrsta odnosno tvari prirodnog podrijetla jesu nim, arak, tulsi, kurkuma, propolis, aloe vera, mango, kokos, nar, đumbir, *Camellia sinensis*, ali i brojne druge. One pokazuju (uglavnom *in vitro*) antibakterijska, antivirusna, antifungalna, protukancerозна, protuupalna, imunomodulacijska djelovanja, usporediva s konvencionalnim lijekovima i aktivnim tvarima. Neke studije pokazuju i uspješnije rezultate u eksperimentalnim skupinama, dok neke daju prednost konvencionalnim lijekovima. Iako se prirodne tvari općenito smatraju sigurnima za ljudsko zdravlje, ne treba zaboraviti eventualnu toksičnost i neslaganje s ostalim lijekovima koje pacijent uzima. Budući da je u kliničkim studijama ispitan tek mali broj biljnih vrsta, potrebno je s oprezom upotrebljavati postojeće biljne proizvode na tržištu. Nesumnjivo je da biljni svijet ima ogroman potencijal u terapiji brojnih humanih bolesti, pa i onih oralnih, ali za njegovu sigurnu implementaciju u svakodnevnu praksu morat ćemo pričekati još neko vrijeme.

**5. LITERATURA**

1. Kumar G, Jalaluddin M, Rout P, Mohanty R, Dileep CL. Emerging trends of herbal care in dentistry. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:1827-9.
2. Jelvehgaran Esfahani Z, Kadkhoda Z, Eshraghi SS, Salehi Surmaghi MH. Antibacterial effect of an herbal product *Persica* on *Porphyromonas Gingivalis* and *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*: An In-Vitro Study. *J Dent (Tehran).* 2014;11(4):464-72.
3. Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in oral mucositis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):ZE05-ZE11.
4. Sinha DJ, Sinha AA. Natural medicaments in dentistry. *Ayu.* 2014;35(2):113-8.
5. RS Gambhir, Singh J, Bhardwaj A, Kaur A, Dhaliwal JS. Herbal formulations: the next level in oral care. *IJGP.* 2016;10(3):S114-9.
6. Vennila K, Elanchezhian S, Ilavarasu S. Efficacy of 10% whole *Azadirachta indica* (neem) chip as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res.* 2016;27(1):15-21.
7. Pixabay. [Internet]. Neu-Ulm: Pixabay; 2018 [cited 2018 Sep 29]. Available from: [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com).
8. Chatterjee A, Saluja M, Singh N, Kandwal A. To evaluate the antigingivitis and antiplaque effect of an *Azadirachta indica* (neem) mouthrinse on plaque induced gingivitis: a double-blind, randomized, controlled trial. 2011;15(4):398-401.
9. Sharma R, Hebbal M, Ankola AV, Murugaboopathy V, Shetty SJ. Effect of two herbal mouthwashes on gingival health of school children. *J Tradit Complement Med.* 2014;4(4):272-8.
10. Kudalkar MD, Nayak A, Bhat KS, Nayak RN. Effect of *Azadirachta indica* (*Neem*) and Aloe vera as compared to subantimicrobial dose doxycycline on matrix metalloproteinases (MMP)-2 and MMP-9: An *in-vitro* study. *Ayu.* 2014;35(1):85–9.
11. Balappanavar AY, Sardana V, Singh M. Comparison of the effectiveness of 0.5% tea, 2% neem and 0.2% chlorhexidine mouthwashes on oral health: a randomized control trial. *Indian J Dent Res.* 2013;24(1):26-34.
12. Nadeem M, Dato F, Bugti AA, Ayaz A, Mahfooz M. Effects of black tea and green tea on periodontal health status among dental students at Pakistan. 2014;6(4):1-3.
13. Khurshid Z, Zafar MS, Zohaib S, Najeeb S, Naseem M. Green Tea (*Camellia Sinensis*): Chemistry and Oral Health. *Open Dent J.* 2016;10:166–73.

14. Kim-Park WK, Allam ES, Palasuk J, Kowolik M, Park KK, Windsor LJ. Green tea catechin inhibits the activity and neutrophil release of Matrix Metalloproteinase-9. *J Tradit Complement Med.* 2016;6(4):343–6.
15. Jenabian N, Moghadamnia AA, Karami E, Mir A PB. The effect of *Camellia Sinensis* (green tea) mouthwash on plaque-induced gingivitis: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Daru.* 2012;20(1):39.
16. Dodwad V, Kukreja BJ. Propolis mouthwash: A new beginning. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(2):121–5.
17. Vagish Kumar LS. Propolis in dentistry and oral cancer management. *N Am J Med Sci.* 2014;6(6):250-9.
18. Pereira EM, da Silva JL, Silva FF, De Luca MP, Ferreira EF, Lorentz TC, et al. Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: a phase II study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:750249.
19. Bretz WA, Paulino N, Nör JE, Moreira A. The effectiveness of propolis on gingivitis: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2014;20(12):943-8.
20. Anauate-Netto C, Anido-Anido A, Leegoy HR, Matsumoto R, Alonso RC, Marcucci MC, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the effects of propolis and chlorhexidine mouthrinses on gingivitis. *Braz Dent Sci.* 2014;17(1):11-5.
21. Shabbir A, Rashid M, Tipu HN. Propolis, a hope for the future in treating resistant periodontal pathogens. *Cureus.* 2016;8(7):e682.
22. Basista-Soltys K. Allergy to propolis in beekeepers-a literature review. *Occup Med Health Aff.* 2013;1(1):1-3.
23. Singla N, Acharya S, Martena S, Singla R. Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms – a randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontal.* 2014;18(4):441-6.
24. Peedikayil FC, Sreenivasan P, Narayanan A. Effect of coconut oil in plaque related gingivitis – a preliminary report. *Niger Med J.* 2015;56(2):143-7.
25. Vangipuram S, Jha A, Bhashyam. Comparative efficacy of aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: a randomized controlled trial. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(4):e442-7.
26. Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: an overview. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;4(1):3-7.

27. Guimaraes MR, de Aquino SG, Coimbra LS, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C Jr. Curcumin modulates the immune response associated with LPS-induced periodontal disease in rats. *Innate Immun.* 2012;18(1):155-63.
28. Pulikkotil SJ, Nath S. Effect of curcumin on crevicular levels of IL-1 $\beta$  and CCL28 in experimental gingivitis. *Aust Dent J.* 2015;60(3):317-27.
29. Singh V, Pathak AK, Pal M, Sareen S, Goel K. Comparative evaluation of topical application of turmeric gel and 0.2% chlorhexidine gluconate gel in prevention of gingivitis. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015;6(1):67-71.
30. Gottumukkala SN, Sudarshan S, Mantena SR. Comparative evaluation of the efficacy of two controlled release devices: chlorhexidine chips and indigenous curcumin based collagen as local drug delivery systems. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(2):175-81.
31. Hugar SS, Patil S, Metgud R, Nanjwade B, Hugar SM. Influence of application of chlorhexidine gel and curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: a interventional study. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7(2):149-54.
32. Nagasri M, Madhulatha M, Musalaiah SV, Kumar PA, Krishna CH, Kumar PM. Efficacy of curcumin as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients: a clinical and microbiological study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7 Suppl 2:S554-8.
33. Najafi S, Khayamzadeh M, Paknejad M, Poursepanj G, Kharazi Fard MJ, Bahador A. An in vitro comparison of antimicrobial effects of curcumin-based photodynamic therapy and chlorhexidine, on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Lasers Med Sci.* 2016;7(1):21-5.
34. Anuradha BR, Bai YD, Sailaja S, Sudhakar J, Priyanka M, Deepika V. Evaluation of anti-inflammatory effects of curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: a clinical study. *J Int Oral Health.* 2015;7(7):90-3.
35. Anitha V, Rajesh P, Shanmugam M, Priya BM, Prabhu S, Shivakumar V. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res.* 2015;26(1):53-6.
36. Bhatia M, Urolagin SS, Pentyala KB, Urolagin SB, K B M, Bhoi S. Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):ZC65-9.

37. Gu Y, Lee HM, Napolitano N, Clemens M, Zhang Y, Sorsa T, et al. 4-methoxycarbonyl curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:329740.
38. Guimaraes MR, Coimbra LS, de Aquino SG, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C Jr. Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulate periodontal disease in vivo. *J Periodontal Res.* 2011;46(2):269-79.
39. Wyganowska-Swiatkowska M, Urbaniak P, Szkaradkiewicz A, Jankun J, Kotwicka M. Effects of chlorhexidine, essential oils and herbal medicines (Salvia, Chamomile, Calendula) on human fibroblast in vitro. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(2):125-31.
40. Dany SS, Mohanty P, Tangade P, Rajput P, Batra M. Efficacy of 0.25% Lemongrass oil mouthwash: a three arm prospective parallel clinical study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):ZC13-17.
41. Hart PH, Brand C, Carson CF, Riley TV, Prager RH, Finlay-Jones JJ. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm Res.* 2000;49(11):619-26.
42. Park SN, Lim YK, Freire MO, Cho E, Jin D, Kook JK. Antimicrobial effect of linalool and  $\alpha$ -terpineol against periodontopathic and cariogenic bacteria. *Anaerobe.* 2012;18(3):369-72.
43. Stoeken JE, Paraskevas S, van der Weijden GA. The long-term effect of a mouthrinse containing essential oils on dental plaque and gingivitis: a systematic review. *J Periodontol.* 2007;78(7):1218-28.
44. Van Leeuwen MP, Slot DE, van der Weijden GA. Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *J Periodontol.* 2011;82(2):174-94.
45. Cortelli SC, Cortelli JR, Holzhausen M, Franco GC, Rebelo RZ, Sonagere AS et al. Essential oils in one-stage full-mouth disinfection: double-blind, randomized clinical trial of long-term clinical, microbial and salivary effects. *J Clin Periodontol.* 2009;36(4):333-42.
46. Gomes CE, Cavalcante DG, Filho JE, da Costa FN, da Silva Pereira SL. Clinical effect of a mouthwash containing *Anacardium occidentale* Linn. On plaque and gingivitis control: a randomized controlled trial. *Indian J Dent Res.* 2016;27(4):364-9.

47. Mali GV, Dodamani AS, Karibasappa GN, Vishwakarma P, Jain VM, Comparative evaluation of Arimedadi oil with 0.2% chlorhexidine gluconate in prevention of plaque and gingivitis: a randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):ZC31-4.
48. Sekita Y, Murakami K, Yumoto H, Amoh T, Fujiwara N, Ogata S, et al. Preventive effects of *Houttuynia cordata* extract for oral infectious diseases. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1-8.
49. Gupta D, Nayan S, Tippanawar HK, Patil GI, Jain A, Momin RK, et al. Are herbal mouthwash efficacious over chlorhexidine on the dental plaque?. *Pharmacognosy Res.* 2015;7(3):277-81.
50. Abullais SS, Dani N, Hamiduddin, Priyanka N, Kudyar N, Gore A. Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Ayu.* 2015;36(4):380-6.
51. Yaghini J, Shahabooei M, Aslani A, Zadeh MR, Kiani S, Naghsh N. Efficacy of a local-drug delivera gel containing extracts of *Quercus brantii* and *Coriandrum sativum* as an adjunct to scaling and root planing in moderate chronic periodontitis patients. *J Res Pharm Pract.* 2014;3(2):67-71.
52. Gupta D, Bhaskar DJ, Gupta RK, Karim B, Jain A, Singh R, et al. A randomized controlled clinical trial of *Ocimum sanctum* and chlorhexidine mouthwash on dental plaque and gingival inflammation. *J Ayurveda Integr Med.* 2014;5(2):109-16.
53. Pradeep AR, Agarwal E, Bajaj P, Naik SB, Shanbhag N, Uma SR. Clinical and microbiologic effects of commercially available gel and powder containing *Acacia arabica* on gingivitis. *Aust Dent J.* 2012;57(3):312-8.
54. Adamkova H, Vicar J, Palasova J, Ulrichova J, Simanek V. *Macleya cordata* and *Prunella vulgaris* in oral hygiene products – their efficacy in the control of gingivitis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004;148(1):103-5.
55. Mascarenhas AK, Allen CM, Moeschberger ML. The association between Viadent use and oral leukoplakia – results of a matched case-control study. *J Public Health Dent.* 2002;62(3):158-62.
56. Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM, Moffitt TE, Caspi A, Beck JD, et al. Cannabis smoking and periodontal disease among young adults. *JAMA.* 2008;299(5):525-31.

57. Ciglar I, Škaljac G, Buntak-Kobler D, Prpić-Mehičić G. Čimbenici zubnog kvara: supstrat zubnog kvara. In: Šutalo J, urednik. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. 1. izd. Zagreb: Naklada Zadro; 1994. 129-31.
58. Elangovan A, Muranga J, Joseph E. Comparative evaluation of the antimicrobial efficacy of four chewing sticks commonly use din South India: an in vitro study. *Indian J Dent Res.* 2012;23(6):840.
59. Prashant GM, Chandu GN, Murulikrishna KS, Shafiulla MD. The effect of mango and neem extract on four organisms causing dental caries: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus sanguis*: an in vitro study. *Indian J Dent Res.* 2007;18(4):148-51.
60. Elavarasu S, Abinaya P, Elanchezhiyan S, Thangakumaran, Vennila K, Naziya KB. Evaluation of anti-plaque microbial activity of *Azadirachta indica* (neem oil) in vitro: a pilot study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4 Suppl 2:S394-6.
61. Bhati N, Jaidka S, Somani R. Evaluation of antimicrobial efficacy of aloe vera and meswak containing dentifrices with fluoridated dentifrice: an in vivo study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(5):394-9.
62. Gupta P, Agarwal N, Anup N, Manujunath BC, Bhalla A. Evaluating the anti-plaque efficacy of meswak (*Salvadora persica*) containing dentifrice: a triple blind controlled trial. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(4):282-5.
63. Hambire CU, Jawade R, Patil A, Wani VR, Kulkarni AA, Nehete PB. Comparing the antiplaque efficacy of 0.5% *Camellia sinensis* extract, 0.05% sodium fluoride, and 0,2% chlorhexidine gluconate mouthwash in children. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(3):218-26.
64. Elvin-Lewis M, Steelman R. The anticariogenic effects of tea drinking among Dallas school children. *J Dent Res.* 1986;65:198.
65. Jones C, Woods K, Whittle G, Worthington H, Taylor G. Sugar, drinks, deprivation and dental caries in 14-year-old children in the north west of England in 1995. *Community Dent Health.* 1999;16(2):68-71.
66. Koyama Y, Kuriyama S, Aida J, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Association between green tea consumption and tooth loss: cross-sectional results from the Ohsaki cohort 2006 study. *Prev Med.* 2010;50(4):173-9.



67. Goenka P, Sarawgi A, Karun V, Nigam AG, Dutta S, Marwah N. *Camellia sinensis* (tea): implications and role in preventing dental decay. *Pharmacogn Rev.* 2013;7(14):152-6.
68. Tehrani MH, Asghari G, Hajiahmadi M. Comparing *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* colony count changes following green tea mouth rinse or sodium fluoride mouth rinse use in children (randomized double-blind controlled clinical trial). *Dent Res J (Isfahan).* 2011;8 Suppl 1:S58-63.
69. Hayacibara MF, Queiroz CS, Tabchoury CP, Cury JA. Fluoride and aluminum in teas and tea-based beverages. *Rev Saude Publica.* 2004;38(1):100-5.
70. Neturi RS, Srinivas R, Simha BV, Sree SY, Shekar CT, Kumar SP. Effects of green tea on *Streptococcus mutans* counts – a randomized control trial. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):ZC128-30.
71. Thomas A, Thakur S, Mhambrey S. Comparison of the antimicrobial efficacy of chlorhexidine, sodium fluoride, fluoride with essential oils, alum, green tea, and garlic with lime mouth rinses on cariogenic microbes. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(4):302-8.
72. Mohsin S, Manohar B, Rajesh S, Asif Y. The effects of a dentifrice containing propolis on mutans streptococci: a clinico-microbiological study. *Ethiop J Health Sci.* 2015;25(1):9-16.
73. Hegde KS, Bhat SS, Rao A, Sain S. Effect of propolis on *Streptococcus mutans* counts: an in vivo study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2013;6(1):22-5.
74. Duailibe SA, Goncalves AG, Ahid FJ. Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts in vivo. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(5):420-3.
75. Bhat N, Bapat S, Asawa K, Tak M, Chaturvedi P, Gupta VV, et al. The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: a crossover clinical study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(2):364-8.
76. Anauate Netto C, Marcucci MC, Paulino N, Anido-Anido A, Amore R, de Mendonca S, et al. Effects of typified propolis on mutans streptococci and lactobacilli: a randomized clinical trial. *Braz Dent Sci.* 2013;16(2):31-6.
77. Peedikayil FC, Remy V, John S, Chandru TP, Sreenivasan P, Bijapur GA. Comparison of antibacterial efficacy of coconut oil and chlorhexidine on *Streptococcus mutans*: an in vivo study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(5):447-52.

78. Chhina S, Singh A, Menon I, Singh R, Sharma A, Aggarwal V. A randomized clinical study for comparative evaluation of aloe vera and 0.2% chlorhexidine gluconate mouthwash efficacy on de-novo plaque formation. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(3):251-5.
79. Patri G, Sahu A. Role of herbal agents – tea tree oil and aloe vera as cavity disinfectant adjuncts in minimally invasive dentistry – an in vivo comparative study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):DC05-09.
80. Bhat SS, Hegde KS, Mathew C, Bhat SV, Shyamjith M. Comparative evaluation of *Mangifera indica* leaf mouthwash with chlorhexidine on plaque accumulation, gingival inflammation, and salivary streptococcal growth. *Indian J Dent Res.* 2017;28(2):151-5.
81. Anand G, Ravinathan M, Basaviah R, Shetty AV. In vitro antimicrobial and cytotoxic effects of *Anacardium occidentale* and *Mangifera indica* in oral care. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(1):69-74.
82. Yadav M, Kaushik M, Roshni R, Reddy P, Mehra N, Jain V, et al. Effect of green coffee bean extract on *Streptococcus mutans* count: a randomized control trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):ZC68-71.
83. Saxena S, Lakshminarayan N, Gudli S, Kumar M. Anti bacterial efficacy of *Terminalia chebula*, *Terminalia bellirica*, *Embilica officinalis* and *Triphala* on salivary *Streptococcus mutans* count – a linear randomized cross over trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):ZC47-51.
84. Karygianni L, Al-Ahmad A, Argyropoulou A, Hellwig E, Anderson AC, Skaltsounis AL. Natural antimicrobials and oral microorganisms: a systematic review on herbal interventions for the eradication of multispecies oral biofilms. *Front Microbiol.* 2015;6:1529.
85. Vahid-Dastjerdi E, Monadi E, Khalighi HR, Torshabi M. Down-regulation of glycosyl transferase genes in *Streptococcus mutans* by *Punica granatum* L. flower and *Rhus coraria* L. fruit water extracts. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(2):513-9.
86. Chandra Shekar BR, Nagarajappa R, Jain R, Singh R, Thakur R, Shekar S. Antimicrobial efficacy of *Acacia milotica*, *Murraya koenigii* (L.) Sprengel, *Eucalyptus hybrid*, *Psidium guajava* extracts and their combination on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*. *Dent Res J (Isfahan).* 2016;13(2):168-73.

87. Höfling JF, Anibal PC, Obando-Pereda GA, Peixoto IA, Furletti VF, Foglio MA, et al. Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* species. *Braz J Biol.* 2010;70(4):1065-8.
88. Seleem D, Chen E, Benso B, Pardi V, Murata RM. In vitro evaluation of antifungal activity of monolaurin against *Candida albicans* biofilms. *PeerJ.* 2016;4:e2148.
89. Mahmoud DA, Hassanein NM, Youssef KA, Abou Zeid MA. Antifungal activity of different neem leaf extracts and the nimonol against some important human pathogens. *Braz J Microbiol.* 2011;42(3):1007-16.
90. Somaraj V, Shenoy RP, Shenoy Panchmal G, Kumar V, Jodalli PS, Sonde L. Effect of herbal and fluoride mouth rinses on *Streptococcus mutans* and dental caries among 12-15-year-old school children: a randomized controlled trial. *Int J Dent.* 2017;2017:5654373.
91. Sushma R, Sathe TT, Farias A, Sanyal PK, Kiran S. „Nature cures:“ an alternative herbal formulation as a denture cleanser. *Ann Afr Med.* 2017;16(1):6-12.
92. Podar R, Kulkarni GP, Dadu SS, Singh S, Singh SH. In vivo antimicrobial efficacy of 6% *Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica*, and 3% sodium hypochlorite as root canal irrigants. *Eur J Dent.* 2015;9(4):529-34.
93. Ghasempour M, Omran SM, Moghadamnia AA, Shafiee F. Effect of aqueous and ethanolic extracts of *Lippia citriodora* on *Candida albicans*. *Electron Physician.* 2016;8(8):2752-8.
94. Hovijitra RS, Choonharuangdej S, Srithavaj T. Effect of essential oils prepared from Thai culinary herbs on sessile *Candida albicans* cultures. *J Oral Sci.* 2016;58(3):365-71.
95. Shino B, Peedikayil FC, Jaiprakash SR, Ahmed Bijapur G, Kottayi S, Jose D. Comparison of antimicrobial activity of chlorhexidine, coconut oil, probiotics, and ketoconazole on *Candida albicans* isolated in children with early childhood caries: an in vitro study. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:7061587.
96. Aghazadeh M, Zahedi Bialvaei A, Aghazadeh M, Kabiri F, Saliyani N, Yousefi M, et al. Survey of the antibiofilm and antimicrobial effects of *Zingiber officinale* (in vitro study). *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(2):e30167.
97. Scrobota I, Bolfa P, Filip AG, Catoi C, Alb C, Pop O. Natural chemopreventive alternatives in oral cancer chemoprevention. *J Physiol Pharmacol.* 2016;67(1):161-72.
98. Rajesh E, Sankari LS, Malathi L, Krupaa JR. Naturally occurring products in cancer therapy. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7 Suppl 1:S181-3.

99. Kim SG, Veena MS, Basak SK, Han E, Tajima T, Gjertson DW, et al. Curcumin treatment suppresses IKK $\beta$  kinase activity of salivary cells of patients with head and neck cancer: a pilot study. *Clin Cancer Res.* 2011;17(18):5953-61.
100. Liao S, Xia J, Chen Z, Zhang S, Ahmad A, Miele L, et al. Inhibitory effect of curcumin on oral carcinoma CAL-27 cells via suppression of Notch-1 and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J Cell Biochem.* 2011;112(4):1055-65.
101. Dudás J, Fullár A, Romani A, Pritz C, Kovalszky I, Hans Schartinger V. Curcumin targets fibroblast-tumor cell interactions in oral squamous cell carcinoma. *Exp Cell Res.* 2013;319(6):800-9.
102. Beyer K, Nikfarjam F, Butting M, Meissner M, König A, Ramirez Bosca A, et al. Photodynamic treatment of oral squamous cell carcinoma cells with low curcumin concentrations. *J Cancer.* 2017;8(7):1271-83.
103. S VK. Propolis in dentistry and oral cancer management. *N Am J Med Sci.* 2014;6(6):250-9.
104. Kuo YY, Lin HP, Huo C, Su LC, Yang J, Hsiao PH, et al. Caffeic acid phenethyl ester suppresses proliferation and survival of TW2.6 human oral cancer cells via inhibition of akt signaling. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):8801-17.
105. Salehi M, Motallebnejad M, Moghadamnia AA, Seyermajidi M, Khanghah SN, Ebrahimpour A, et al. An intervention airing the effect of iranian propolis on epithelial dysplasia of the tongue: a preliminary study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):ZC67-70.
106. Yuan JM. Cancer prevention by green tea: evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98 6 Suppl:1676S-81S.
107. Weisburg JH, Weissman DB, Sedaghat T, Babich H. In vitro cytotoxicity of epigallocatechin gallate and tea extracts to cancerous and normal cells from the human oral cavity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(4):191-200.
108. Kowshik J, Mishra R, Sophia J, Rautray S, Anbarasu K, Reddy GD, et al. Nimbolide upregulates RECK by targeting miR-21 and HIF-1 $\alpha$  in cell lines and in a hamster oral carcinogenesis model. *Sci Rep.* 2017;7(1):2045.
109. Amjed S, Junaid K, Jafar J, Amjad T, Maqsood W, Mukhtar N, et al. Detection of antibacterial activities of miswak, kalonji and aloe vera against oral pathogens & anti-proliferative activity against cancer cell line. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):265.

110. Sato D, Kondo S, Yazawa K, Mukudai Y, Li C, Kamatani T, et al. The potential anticancer activity of extracts derived from the roots of *Scutellaria baicalensis* on human oral squamous cell carcinoma cells. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(1):105-11.
111. Farina VH, Lima AP, Balducci I, Brandão AA. Effects of the medicinal plants *Curcuma zedoaria* and *Camellia sinensis* on halitosis control. *Braz Oral Res*. 2012;26(6):523-9.
112. Akkaoui S, Ennibi OK. Use of traditional plants in management of halitosis in a Moroccan population. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2017;6(3):267-73.
113. Moradi MT, Rafieian-Kopaei M, Karimi A. A review study on the effect on Iranian herbal medicines against in vitro replication of herpes simplex virus. *Avicenna J Phytomed*. 2016;6(5):506-15.
114. Ansari M, Sharififar F, Arabzadeh AM, Mehni F, Mirtadzadini M, Iranmanesh Z. In vitro evaluation of anti-herpes simplex-1 activity of three standardized medicinal plants from Lamiaceae. *Anc Sci Life*. 2014;34(1):33-8.
115. Rezazadeh F, Moshaverinia M, Motamedifar M, Alyaseri M. Assessment of anti HSV-1 activity of aloe vera gel extract: an in vitro study. *J Dent (Shiraz)*. 2016;17(1):49-54.
116. Kim JH, Weeratunga P, Kim MS, Nikapitiya C, Lee BH, Uddin MB, et al. Inhibitory effects of an aqueous extract from *Cortex phellodendri* on the growth and replication of broad-spectrum of viruses in vitro and in vivo. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:265.
117. Hung PY, Ho BC, Lee SY, Chang SY, Kao CL, Lee SS, et al. *Houttuynia cordata* targets the beginning stage of herpes simplex virus infection. *PLoS ONE*. 2015;10:e0115475.
118. Cho WK, Weeratunga P, Lee BH, Park JS, Kim CJ, Ma JY, et al. *Epimedium koreanum* Nakai displays broad spectrum of antiviral activity in vitro and in vivo by inducing cellular antiviral state. *Viruses*. 2015;7(1):352-77.
119. Jarikasem S, Charuwichitratana S, Siritantikorn S, Chantratita W, Iskander M, Frahm AW, et al. Antiherpetic effects of *Gynura procumbens*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:394865.
120. Ghannadi A, Fattahian K, Shokohinia Y, Behbahani M, Shahnoush A. Anti-viral evaluation of sesquiterpene coumarins from *Ferula assa-foetida* against HSV-1. *Iran J Pharm Res*. 2014;13(2):523-30.

121. Sabouri Ghannad M, Mohammadi A, Safiallahy S, Faradmal J, Azizi M, Ahmadvand Z. The effect of aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* on herpes simplex virus 1. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(7):e11616.
122. Bharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in oral mucositis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):ZE05-11.
123. Patil K, Guledgud MV, Kulkarni PK, Keshari D, Tayal S. Use of curcumin mouthrinse in radio-chemotherapy induced oral mucositis patients: a pilot study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):ZC59-62.
124. Mardani H, Ghannadi A, Rashnavadi B, Kamali R. The effect of ginger herbal spray on reducing xerostomia in patients with type II diabetes. *Avicenna J Phytomed.* 2017;7(4):308-16.
125. Chamani G, Zarei MR, Mehrabani M, Taghiabadi Y. Evaluation of effects of *Zingiber officinale* on salivation in rats. *Acta Med Iran.* 2011;49(6):336-40.
126. Bhattarai KR, Lee SW, Kim SH, Kim HR, Chae HJ. *Ixeris dentata* extract regulates salivary secretion through the activation of aquaporin-5 and prevents diabetes-induced xerostomia. *J Exp Pharmacol.* 2017;9:81-91.
127. Hamed S, Sadeghpour O, Shamsardekani MR, Amin G, Hajighasemali D, Feyzabadi Z. The most common herbs to cure the most common oral disease: stomatitis recurrent aphthous ulcer (RAU). *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(2):e21694.
128. Li CL, Huang HL, Wang WC, Hua H. Efficacy and safety of topical herbal medicine treatment on recurrent aphthous stomatitis: a systemic review. *Drug Des Devel Ther.* 2015;10:107-15.
129. Gavanji S, Larki B, Bakhtari A. The effect of extract of *Punica granatum* var. *pleniflora* for treatment of minor recurrent aphthous stomatitis. *Integr Med Res.* 2014;3(2):83-90.
130. Ghalayani P, Zolfaghary B, Farhad AR, Tavangar A, Soleymani B. The efficacy of *Punica granatum* extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *J Res Pharm Pract.* 2013;2(2):88-92.
131. Liu X, Guan X, Chen R, Hua H, Liu Y, Yan Z. Repurposing of yunnan baiyao as an alternative therapy for minor recurrent aphthous stomatitis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:284620.

132. Haghpanah P, Moghadamnia AA, Zarghami A, Motalebnejad M. Muco-bioadhesive containing ginger officinale extract in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized clinical study. *Caspian J Intern Med.* 2015;6(1):3-8.
133. Seyyedi SA, Sanatkhani M, Pekferat A, Olyae P. The therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: a randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5):e535-8.
134. Ionta FQ, Alencar CRB, Val PP, Boteon AP, Jordão MC, Honório HM, et al. Effect of vegetable oils applied over acquired enamel pellicle on initial erosion. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(4):420-6.
135. Cheng L, ten Cate JM. Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *Int J Oral Sci.* 2010;2(1):15-20.
136. Mirkarimi M, Toomarian L. Effect of green tea extract on the treatment of dentin erosion: an in vitro study. *J Dent (Tehran).* 2012;9(4):224-8.
137. Magalhães AC, Wiegand A, Rios D, Hannas A, Attin T, Buzalaf MA. Chlorhexidine and green tea extract reduce dentin erosion and abrasion in situ. *J Dent.* 2009;37(12):994-8.
138. Ahrari F, Hasanzadeh N, Rajabi O, Forouzannejad Z. Effectiveness of sodium bicarbonate combines with hydrogen peroxide and CPP-ACPF in whitening and microhardness of enamel. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(3):e344-50.
139. Akwagyiram I, Butler A, Maclure R, Colgan P, Yan N, Bosma ML. A randomised clinical trial to evaluate the effect of a 67% sodium bicarbonate-containing dentifrice on 0.2% chlorhexidine digluconate mouthwash tooth staining. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):79.
140. Ito Y, Momoi Y. Bleaching using 30% hydrogen peroxide and sodium hydrogen carbonate. *Dent Mater J.* 2011;30(2):193-8.
141. Knežević G. Povijest oralne kirurgije: oralna kirurgija u Hrvatskoj. In: Knežević G. *Oralna kirurgija 2. dio.* 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. 52.
142. Eshghpour M, Mortazavi H, Mohammadzadeh Rezaei N, Nejat A. Effectiveness of green tea mouth in postoperative pain control following surgical removal of impacted third molars: double blind randomized clinical trial. *Daru.* 2013;21(1):59.
143. Rayati F, Hajmanouchehri F, Najafi E. Comparison of anti-inflammatory and analgesic effects of Ginger powder and ibuprofen in postsurgical pain model: a randomized, double blind, case-control clinical trial. *Dent Res J (Isfahan).* 2017;14(1):1-7.

144. De la Barrera-Núñez MC, Yáñez-Vico RM, Batista-Cruzado A, Heurtebise-Saavedra JM, Castillo-de Oyagüe R, Torres-Lagares D. Prospective double-blind clinical trial evaluating the effectiveness of bromelain in the third molar extraction postoperative period. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e157-62.
145. Faria RL, Cardoso LM, Akisue G, Pereira CA, Junquera JC, Jorge AO, et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(5):476-82.
146. Nimma VL, Talla HV, Bairi JK, Gopaldas M, Bathula H, Vangdoth S. Holistic healing through herbs: effectiveness of aloe vera on post extraction socket healing. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ZC83-6.
147. Narayanan N, Thangavelu L. *Salvia officinalis* in dentistry. *Dent Hypotheses*. 2015;6(1):27-30.
148. Pakdel F, Ghasemi S, Babaloo A, Javadzadeh Y, Momeni R, Ghanizadeh M, et al. Antibacterial effects of garlic extracts and *Ziziphora* essential oil on bacteria associated with peri-implantitis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):ZC16-19.
149. Vahid-Dastjerdi E, Abdolazimi Z, Ghazanfarian M, Amdjadi P, Kamalinejad M, Mahboubi A. Effect of *Punica granatum* L. flower water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iran J Public Health*. 2014;43(12):1688-94.
150. Aghili H, Jafari Nadoushan AA, Herandi V. Antimicrobial effect of *Zataria multiflora* extract in comparison with chlorhexidine mouthwash on experimentally contaminated orthodontic elastomeric ligatures. *J Dent (Tehran)*. 2015;12(1):1-10.
151. Vahid-Dastjerdi E, Sarmast Z, Abdolazimi Z, Mahboubi A, Amdjadi P, Kamalinejad M. Effect of *Rhus coraria* L. water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iran J Microbiol*. 2014;6(4):269-75.
152. Mistry KS, Sanghvi Z, Parmar G, Shah S, Pushpalatha K. Antibacterial efficacy of *Azadirachta indica*, *Mimusops elengi* and 2% CHX on multispecies dentinal biofilm. *J Conserv Dent*. 2015;18(6):461-6.
153. Babaji P, Jagtap K, Lau H, Bansal N, Thajuraj S, Sondhi P. Comparative evaluation of antimicrobial effect of herbal root canal irrigants (*Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica*,



- Aloe vera) with sodium hypochlorite: an in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(3):196-9.
154. Ghonmode WN, Balsaraf OD, Tambe VH, Saujanya KP, Patil AK, Kakde D.D. Comparison of the antibacterial efficiency of neem leaf extracts, grape seed extracts and 3% sodium hypochlorite against *E. faecalis* – an in vitro study. *J Int Oral Health.* 2013;5(6):61-6.
155. Vinothkumar TS, Rubin MI, Balaji L, Kandaswamy D. In vitro evaluation of five different herbal extracts as an antimicrobial endodontic irrigant using real time quantitative polymerase chain reaction. *J Conserv Dent.* 2013;16(2):167-70.
156. Chandrappa PM, Dupper A, Tripathi P, Arroju R, Sharma P, Sulochana K. Antimicrobial activity of herbal medicines (tulsi extract, neem extract) and chlorhexidine against *Enterococcus faecalis* in endodontics: an in vitro study. 2015;5 Suppl 2:S89-92.
157. Joy Sinha D, D S Nandha K, Jaiswal N, Vasudeva A, Prabha Tyagi S, Pratap Singh U. Antibacterial effect of *Azadirachta indica* (neem) or *Curcuma longa* (turmeric) against *Enterococcus faecalis* compared with that of 5% sodium hypochlorite or 2% chlorhexidine in vitro. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2017;58(2):103-9.
158. Dhariwal NS, Hugar SM, Harakuni S, Sogi S, Assudani HG, Mistry LN. A comparative evaluation of antibacterial effectiveness of sodium hypochlorite, *Curcuma longa*, and *Camellia sinensis* as irrigating solutions on isolated anaerobic bacteria from infected primary teeth. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2016;34(2):165-71.
159. Purohit RN, Bhatt M, Purohit K, Acharya J, Kumar R, Garg R. Clinical and radiological evaluation of turmeric powder as a pulpotomy medicament in primary teeth: an in vivo study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10(1):37-40.
160. Mohan PV, Uloopi KS, Vinay C, Rao RC. In vivo comparison of cavity disinfection efficacy with APF gel, propolis, diode laser, and 2% chlorhexidine in primary teeth. *Contemp Clin Dent.* 2016;7(1):45-50.
161. Prabhakar AR, Karuna YM, Yavagal C, Deepak BM. Cavity disinfection in minimally invasive dentistry – comparative evaluation of Aloe vera and propolis: a randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent.* 2015;6 Suppl 1:S24-31.
162. Joy Sinha D, Garg P, Verma A, Malik V, Maccune ER, Vasudeva A. Dentinal tubule disinfection with propolis & two extracts of *Azadirachta indica* against *Candida albicans* biofilm formed on tooth substrate. *Open Dent J.* 2015;9:369-74.

163. Tyagi SP, Sinha DJ, Garg P, Singh UP, Mishra CC, Nagpal R. Comparison of antimicrobial efficacy of propolis, *Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica* (neem) and 5% sodium hypochlorite on *Candida albicans* biofilm formed on tooth substrate: an in-vitro study. *J Conserv Dent*. 2013;16(6):532-5.
164. Saha S, Nair R, Asrani H. Comparative evaluation of propolis, metronidazole with chlorhexidine, calcium hydroxide and *Curcuma longa* extract as intracanal medicament against *E. faecalis* – an in vitro study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):ZC19-21.
165. Zare Jahromi M, Toubayani H, Rezaei M. Propolis: a new alternative for root canal disinfection. *Iran Endod J*. 2012;7(3):127-33.
166. Gupta-Wadhwa A, Wadhwa J, Duhan J. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of three herbal irrigants in reducing intracanal *E. faecalis* populations: an in vitro study. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(3):e230-5.
167. Mathew J, Pathrose S, Kottoor J, Karaththodiyil R, Alani M, Mathew J. Evaluation of an indigenously prepared herbal extract (EndoPam) as an antimicrobial endodontic irrigant: an ex vivo study. *J Int Oral Health*. 2015;7(6):88-91.
168. Dubey S. Comparative antimicrobial efficacy of herbal alternatives (*Embllica officinalis*, *Psidium guajava*), MTAD, and 2.5% sodium hypochlorite against *Enterococcus faecalis*: an in vitro study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(1):45-8.
169. Saxena D, Saha SG, Saha MK, Dubey S, Khatri M. An in vitro evaluation of antimicrobial activity of five herbal extracts and comparison of their activity with 2.5% sodium hypochlorite against *Enterococcus faecalis*. *Indian J Dent Res*. 2015;26(5):524-7.
170. Birring OJ, Vilorio IL, Nunez P. Anti-microbial efficacy of *Allium sativum* extract against *Enterococcus faecalis* biofilm and its penetration into the root dentin: an in vitro study. *Indian J Dent Res*. 2015;26(5):477-82.
171. Subbiya A, Mahalakshmi K, Pushpangadan S, Padmavathy K, Vivekanandan P, Sukumaran VG. Antibacterial efficacy of *Mangifera indica* L. kernel and *Ocimum sanctum* L. leaves against *Enterococcus faecalis* dentinal biofilm. *J Conserv Dent*. 2013;16(5):454-7.
172. Mukka PK, Pola SSR, Kommineni NK, Pachalla MS, Karne AR, Labishetty K, et al. Comparative evaluation of three herbal solutions on the disinfection of guttapercha cones: an in vitro study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ZC21-4.

173. Gupta R, Ingle NA, Kaur N, Yadav P, Ingle E, Charania Z. Ayurveda in dentistry: a review. *J Int Oral Health*. 2015;7(8):141-3.
174. Seal M, Rishi R, Satish G, Divya KT, Talukdar P, Maniyar R. Herbal panacea: the need for today in dentistry. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(2):105-9.
175. Goldstein BH, Epstein JB. Unconventional dentistry: part IV. Unconventional dental practices and products. *J Can Dent Assoc*. 2000;66(10):564-8.

**6. ŽIVOTOPIS**

Nikolina Vihnanek rođena je 30. studenog 1990. u Zagrebu, gdje je završila Osnovnu školu Antuna Mihanovića. Nakon zagrebačke XV. gimnazije, 2009. godine upisala je Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu te diplomirala 2015. godine. Pripravnički staž odradila je u privatnoj ordinaciji dentalne medicine u Zagrebu. Državni ispit položila je 2016. godine, a iste je godine upisala i poslijediplomski specijalistički studij dentalne medicine.