

FARMACOLOGIA

L'attività antimicrobica dei fitoterapici in odontoiatria

The antimicrobial activity of phytotherapeutic agents in dentistry

M. Picciotti^a, L. Di Vece^{b,*}, V. Picciotti^c, G. Lorenzini^a

^a Università degli Studi di Siena e Firenze, Dipartimento di Medicina Orale di Siena, Tuscan School of Dental Medicine

^b Dottorando presso Università degli Studi di Siena e Firenze, Dipartimento di Ortodonzia di Siena, Tuscan School of Dental Medicine

^c Farmacista, libero professionista in Siena

Ricevuto il

4 giugno 2012

Accettato il

14 agosto 2012

Disponibile on line

14 agosto 2012

***Autore di riferimento**

Luca Di Vece

lucadivece@hotmail.it

Riassunto

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è fornire un quadro delle diverse applicazioni terapeutiche antimicrobiche che i fitoterapici possono avere in campo odontoiatrico, nonché degli effetti collaterali che alcune terapie a base di erbe possono indurre a livello del cavo orale.

Materiali e metodi. È stata condotta un'attenta revisione della letteratura scientifica internazionale a partire dal 1995 in PubMed, Embase e Scopus mediante l'utilizzo di appropriate parole chiave.

Risultati e conclusioni. Gli studi esaminati hanno mostrato importanti proprietà medicinali delle piante per uso odontoiatrico. Ulteriori ricerche sono però necessarie per valutare meglio l'efficacia clinica dei fitoterapici (trial clinici, studi prospettici), la tossicità, gli effetti collaterali, le interazioni con altre categorie di farmaci, al fine di possedere basi scientifiche sempre più valide.

Parole chiave: • Fitoterapia • Collutorio • Piante medicinali • Fitomedicina • Antibatterici

Abstract

Objectives. The aim of this study is to investigate applications of antimicrobial activity of phytotherapeutic agents and their effectiveness in dentistry as well as the adverse effects in the oral cavity that some herbal products could produce.

Materials and methods. A careful review of the international literature has been conducted since 1995 on PubMed, Embase and Scopus databases using appropriate key words.

Results and conclusions. The examined studies showed relevant medicinal properties of plants used in dentistry. Further research is needed to better evaluate clinical efficacy of phytotherapeutic agents (prospective clinical trials), their toxicity, adverse effects and drugs interactions.

Key words: • Phytotherapy • Mouthrinse • Medicinal plants • Phytomedicine • Antimicrobial agents

1. Introduzione

La fitoterapia, da *phyton* (pianta) e *therapeia* (terapia), è una "disciplina" che studia gli effetti terapeutici delle piante officinali: si tratta di una branca della medicina che utilizza principi attivi contenuti nelle piante per scopi curativi. L'azione farmacologica della pianta è legata al "fitocomplesso", ossia un insieme di so-

stanze biochimiche composite dotate di attività farmacologica e capaci di attivare o regolare varie funzioni dell'organismo. Per esaltare le proprietà curative delle numerose sostanze vegetali usate in fitoterapia, esse vengono raccolte nel loro periodo di maggiore efficacia (tempo balsamico) e, successivamente, trattate in modo da accentuarne le caratteristiche [1,2].

Farmaci fitoterapici trovano impiego da molti anni, e con successo, anche nella pratica odontoiatrica [3]. La saliva, la lingua, le gengive e i denti costituiscono veri e propri "habitat" all'interno dei quali possono impiantarsi determinati ceppi microbici (eco-compartmentalizzazione). La quantità e la qualità della flora batterica, formata in massima parte da batteri di tipo aerobio (cocchi e bastoncelli),

variano da un paziente all'altro e nello stesso paziente in relazione a momenti differenti (variazioni fisiologiche) oppure a condizioni patologiche e/o ambientali, favorendo talora la comparsa di specie microbiche più aggressive (spirochete, bacilli fusiformi, miceti opportunisti) con l'insorgenza di stati infiammatori a carico dei tessuti orali. Da ciò deriva il razionale per l'uso di antibatterici e antinfiammatori di origine vegetale nella terapia di gengiviti, parodontiti, lesioni micotiche, ulcere aftose, nella detersione dei canali radicolari e nella prevenzione della carie. Scopo del presente lavoro è fornire un quadro delle applicazioni terapeutiche che i fitoterapici possono avere in campo odontoiatrico.

2. Materiali e metodi

È stata condotta una ricerca della letteratura inerente l'utilizzo delle piante medicinali nella pratica odontoiatrica in riferimento alla loro attività antimicrobica. La ricerca bibliografica è stata effettuata a partire dal 1995 nelle principali banche dati (PubMed, Embase e Scopus) per individuare articoli clinicamente rilevanti. Le parole chiave impiegate sono state: Phytotherapy, Medicinal plants, Phytomedicines, Antimicrobial agents, con riferimento all'odontoiatria.

3. Risultati

3.1 Indicazioni cliniche

Un'importante attività antimicrobica è stata attribuita agli estratti di *Azadirachta indica* (*Meliaceae*) il cui utilizzo sottoforma di gel (25 mg/g) o collutorio (25%) ha

fornito buoni risultati in termini di riduzione dell'indice di placca, dell'indice di sanguinamento e del numero di batteri potenzialmente cariogeni (*Streptococcus mutans* e *Lactobacilli*) presenti nella saliva, riducendo così l'incidenza delle lesioni cariose [4,5].

Un'importante attività antibatterica nei confronti di *Streptococcus mutans* è stata attribuita a estratti di piante quali *Mikania laevigata* e *Mikania glomerata* (*Asteraceae*) [6].

Per ridurre l'infiammazione gengivale vengono impiegati estratti di piante caratterizzati da attività antibatterica, antinfiammatoria, antiemorragica, astringente e anche immunostimolante. In tal senso esistono dentifrici a base di erbe quali:

- *Echinacea purpurea* (*Asteraceae*) con attività antibatterica, riepitelizzante, cicatrizzante e immunostimolante;
- *Salvia officinalis* (*Lamiaceae*) con proprietà antiemorragiche;
- *Commiphora myrrha* (*Burseraceae*), gomma resinosa naturale con proprietà astringenti, antiflogistiche e antisettiche;
- *Mentha piperita* (*Lamiaceae*) con attività analgesica e antimicrobica;
- *Matricaria chamomilla* (*Asteraceae*) con proprietà antiflogistiche [7].

Collutori contenenti le stesse erbe in associazione con *Carum carvi* (*Apiaceae*), comunemente noto come cumino, ed *Eugenia caryophyllus* (*Myrtaceae*), o chiodo di garofano, sono considerati una valida terapia in pazienti affetti da parodontite e sono utilizzati regolarmente da numerosi pazienti nell'America meridionale [8].

Chips biodegradabili contenenti estratti di *Centella asiatica* (*Apiaceae*) stimolante la sintesi di collagene, in associazione

con *Punica granatum* (*Punicaceae*) ottimo antiossidante, applicate all'interno delle tasche parodontali hanno determinato una riduzione dei livelli di proteine infiammatorie (IL-1 beta, IL-6) e un miglioramento della profondità di sondaggio [9].

Altrettanto efficace nel ridurre l'infiammazione e il sanguinamento gengivale si è dimostrato l'utilizzo di collutori a base di *Aloe vera* (*Aloeaceae*), pianta succulenta cui si riconoscono proprietà antiflogistiche, antifungine e antimicrobiche, in particolare nei confronti di batteri aerobi e anaerobi. Dalle foglie della pianta si estrae un gel impiegato per ridurre l'incidenza di osteite alveolare dopo l'estrazione del terzo molare e per il trattamento di ulcere aftose [10-12].

Estratti di *Sanguinaria canadensis* (*Papaveraceae*) contenuti in dentifrici e collutori sembrano svolgere un'efficace azione sia nel controllo della placca sia nel favorire la remineralizzazione dello smalto in presenza di lesioni cariose. Questi presidi si sono dimostrati efficaci anche nei confronti della gengivite [13]. Per quanto riguarda la terapia di mantenimento dei pazienti parodontopatici, combinando prodotti contenenti *S. canadensis* (collutorio per 2 settimane e, a seguire, dentifricio per 3 mesi) all'uso di un collutorio a base di clorexidina (2 settimane) si migliora l'efficacia della clorexidina stessa riducendone, al contempo, alcuni effetti collaterali [14].

Altra pianta utile per il controllo della placca dentale è *Salvadora persica* (*Salvadoraceae*), cui si attribuiscono proprietà detergenti, astringenti e antibatteriche in particolare nei confronti di *Streptococcus faecalis* e *A. actinomycetemcomitans*. Gli arabi utilizzano il ramoscello della pianta come un vero

e proprio spazzolino da denti naturale (*miswak*) per ripulire gengive e denti dai residui di cibo [15]. L'estratto di *miswak* presenta un sapore relativamente forte che contribuisce a incrementare i flussi salivari, inibendo la produzione di acido e aumentando il pH della placca; esercita, così, un potenziale ruolo nella prevenzione della carie. Diversi studi hanno descritto gli effetti antibatterici di *S. persica* su batteri cariogeni quali *Streptococcus mutans* e su alcuni agenti patogeni parodontali quali i *Bacteroides* [16-18]. L'azione antimicrobica di *S. persica* (50% di estratto su base acquosa) è risultata addirittura migliore di quella della clorexidina (0,2%) nel rimuovere lo smear-layer dentinale [19]. Inoltre, l'uso di chewing-gum contenenti estratti di *S. persica* è considerato potenzialmente efficace nel favorire il mantenimento della salute gengivale e nel ridurre l'indice di sanguinamento [20].

Proprietà antimicrobiche e antiflogistiche sono attribuite alla *propoli* (nota anche come propolis), sostanza di origine vegetale che le api raccolgono dalle gemme e dalla corteccia delle piante, soprattutto dal pioppo nero (*Populus nigra*), per chiudere le fessure presenti negli alveari e garantirne, così, la sterilità [21]. In campo odontoiatrico ne viene proposto l'impiego come irrigante canalare in virtù della sua efficacia, in vitro, nei confronti di *Enterococcus faecalis*, batterio anaerobio facoltativo presente nel canale radicolare e responsabile dei fallimenti endodontici [22].

La propoli ha una composizione chimica complessa che varia in relazione al tipo di ape, all'origine e alla stagione di raccolta. Diversi studi in vitro e in vivo evidenziano che la propoli, in diverse formulazioni, presenta attività contro i batteri parodon-

tali [23-25]. L'attività antimicrobica della propoli può essere attribuita ad alcuni componenti – tra i quali flavonoidi (quercetina, galangina e pinocebrina), acido caffeico, acido benzoico, acido cinnamico – che probabilmente agiscono danneggiando la parete cellulare microbica causandone danni strutturali e funzionali [26].

L'artepilina-C e l'acido cumarinico sono tra i principali responsabili, rispettivamente, dell'attività antinfiammatoria e antimicrobica di un tipo di propoli noto come *propoli verde* (sud-est del Brasile) [27]. In particolare, l'utilizzo di un collutorio alcol free contenente propoli verde (5%) per il controllo della placca e della gengivite ha fornito ottimi risultati in termini di riduzione della placca e dell'indice gengivale [28].

Interessanti sono i risultati clinici relativamente all'impiego dell'estratto idroalcolico di propoli verde come alternativa nella cura della candidosi orale. L'applicazione diretta della propoli sia sulla lesione sia sulla protesi (totale o parziale) ha mostrato risultati incoraggianti in termini di regressione delle lesioni micotiche, paragonabili a quelli osservati nei pazienti trattati con antimicotici tradizionali [29].

Molto interessante è anche l'uso della propoli per preservare le fibre del legamento parodontale nei denti avulsi traumaticamente e da reimpiantare [30].

Spiccate proprietà antibatteriche e antimicotiche sono attribuite all'olio essenziale che si estrae da *Melaleuca alternifolia* (*Myrtaceae*), nota come albero del tè (tea tree) [31]. Nonostante tali caratteristiche, studi in vitro hanno evidenziato che quest'olio risulta poco efficace se adoperato come irrigante canalare per la sterilizzazione dei canali radicolari, probabilmente a causa della sua elevata

tensione superficiale [32]. In particolare, estratti idroalcolici di *Matricaria recutita* (*Asteraceae*), hanno mostrato un'attività antibatterica superiore a quella del tea tree e ottime capacità "sterilizzanti" nell'irrigazione dei canali radicolari, superiori addirittura a quelle dell'ipoclorito di sodio (2,5%) ma inferiori rispetto all'associazione dell'ipoclorito di sodio con l'acido etilendiamminotetracetico (17%) [32].

Spiccate proprietà antimicrobiche sono attribuite anche ad *Allium sativum* (*Liliaceae*), pianta di comune utilizzo in cucina [33]. *A. sativum* può essere usato come irrigante endocanalare grazie all'allicina in esso contenuta: questa sostanza si è mostrata in grado di distruggere la parete cellulare dei batteri presenti nel canale radicolare [34].

I tessuti pulpari possono trarre giovamento dagli estratti di *Ricinus communis* (*Euphorbiaceae*), il comune olio di ricino, che risulta utile in caso di necrosi pulpare grazie all'attività antibatterica nei confronti di microrganismi orali come *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Clostridium perfringens* e *Bacteroides fragilis* [35]. Per favorire la guarigione dei tessuti periapicali risulta efficace un composto bioattivo, il carvacrolo o cimofenolo (monoterpene fenolico), agente antimicrobico presente nell'olio essenziale di timo e origano i cui componenti fenolici stimolano le fibre pulpari [36]. Degno di nota, in caso di infiammazione della polpa e del tessuto periapicale, è risultato anche l'impiego di estratti di *Casearia sylvestris* (*Salicaceae*) in associazione con la propoli [37].

Per quanto riguarda l'attività antinfiammatoria delle piante e la loro applicazione in campo odontoiatrico, gli studi sono ancora poco numerosi e necessitano ulteriori approfondimenti [3].

Grazie alle loro proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, *Aloe vera* [38] e *Portulaca oleracea* (*Portulacaceae*) [39] si sono invece rivelate una buona alternativa terapeutica per la cura sintomatica delle lesioni orali nei pazienti affetti da lichen planus orale.

Degna di nota è una revisione in cui sono stati esaminati gli studi relativi agli effetti di estratti vegetali (uva, bacche, tè, cacao, caffè, camomilla, mirto, miele/propoli, estratti di aloe) sulla salute orale, in particolare su carie, gengiviti, malattie periodontali, candidosi, afta orale, mucosite orale, lichen planus orale, leucoplachia e cancro orale [40]. I dati suggeriscono la mancanza di una forte evidenza, in particolare per quanto riguarda

gli studi clinici randomizzati. Tuttavia, un affascinante punto di partenza è stato fornito da studi preclinici che hanno mostrato interessanti attività dei polifenoli (stilbeni, flavonoidi e proantocianidine) contro le più comuni patologie orali (carie, parodontite e candidosi), così come nella prevenzione del cancro orale [40]. In tabella I sono sintetizzate le proprietà terapeutiche dei prodotti fitoterapici.

3.2 Effetti avversi

Per completezza, occorre prendere in considerazione anche gli effetti collaterali che le terapie a base di erbe possono indurre a livello del cavo orale. Per esempio, tra i fitocomplessi citati in precedenza,

Echinacea purpurea può causare intorpidimento della lingua [41,42]. Un elevato consumo di *Mentha piperita* può provocare un'irritazione dei tessuti orali simile a una dermatite da contatto [42,43].

Tuttavia, anche altre sostanze di origine vegetale non impiegate come medicinali del cavo orale possono indurre effetti collaterali proprio a livello di questo distretto. La kava (*Piper methysticum*, fam. *Piperaceae*), antica pianta utilizzata dalle popolazioni di Polinesia, Melanesia, Micronesia e Australia in virtù del suo effetto sedativo, può determinare la comparsa di discinesie orali [41,42]. Ulcere aftose, gonfiore della lingua e delle labbra con perdita del gusto possono verificarsi in conseguenza dell'ecces-

Tabella I Descrizione delle proprietà terapeutiche dei prodotti fitoterapici

	Antibatterico	Antifungino	Antiflogistico	Antiemorragico	Riepitelizzante	Immunostimolante	Antiossidante
<i>Azadirachta indica</i> ^{a,b}	+						
<i>Echinacea purpurea</i> ^{b,c}	+				+	+	
<i>Matricaria chamomilla</i> ^{b,c}			+				
<i>Salvia officinalis</i> ^{b,c}				+			
<i>Mentha piperita</i> ^{b,c}	+						
<i>Commiphora myrrha</i> ^{a,c}	+		+	+			
<i>Eugenia caryophyllus</i> ^b	+		+	+			
<i>Carum carv</i> ^b	+		+	+			
<i>Centella asiatica</i> ^d			+		+		
<i>Punica granatum</i> ^d			+				+
<i>Aloe vera</i> ^{a,b}	+	+	+				
<i>Sanguinaria canadensis</i> ^{b,c}	+						
<i>Salvadora persica</i> ^e	+			+			
<i>Allium sativum</i> ^f	+						
<i>Matricaria recutita</i> ^f	+						
<i>Ricinus communis</i> ^g	+						
<i>Melaleuca alternifolia</i> ^f	+	+					
Propoli nera ^f	+				+		
Propoli verde ^{b,h}	+	+	+		+		
<i>Casearia sylvestris</i> ^g			+				
<i>Portulaca oleracea</i> ⁱ			+				+

Modalità di utilizzo: a) gel; b) collutorio; c) dentifricio; d) chips biodegradabili; e) chewing-gum; f) irrigante canalare; g) medicamento canalare; h) soluzione per applicazione topica; i) capsule.

sivo utilizzo di *Tanacetum parthenium* (Asteraceae) o camomilla bastarda (il *feverfew*, cioè febbrifugo, degli anglosassoni), molto diffuso come antinfiammatorio, antisettico e antiemicranico [44].

Altre sostanze di origine vegetale dimostrano capacità vasoattive. È il caso degli estratti di *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae), che sono particolarmente attivi nei confronti della microcircolazione cerebrale e possono indurre un aumentato sanguinamento gengivale a causa della loro attività antiaggregante piastrinica [41]. Si segnala, inoltre, che il consumo di stimolanti quali il johimbe (*Pausinystalia johimbe*, fam. Rubiaceae) può essere causa di salivazione eccessiva [42,45].

Manifestazioni orali importanti sono state attribuite alla masticazione del tabacco insieme a foglie di betel. I semi della palma di Betel (*Areca catechu*, fam. Arecaceae), noti anche come “noci di Betel”, trovano vasto impiego nell'Asia sud-orientale per le loro proprietà stimolanti, digestive, cardiotoniche, vermifughe e astringenti. Le popolazioni indigene masticano comunemente il betel dopo i pasti per favorire la digestione e profumare l'alito. Tuttavia, i tannini in esso contenuti presentano l'inconveniente di annerire i denti, colorare di rosso la saliva, provocare gengiviti e periodontiti e, soprattutto, predisporre allo sviluppo di lesioni orali precancerose [46,47].

4. Discussione e conclusioni

I primi testi relativi alla “medicina con le piante” sono opera dei Sumeri, che scrivevano le ricette con piante medicinali su tavolette d'argilla. L'applicazione terapeutica della fitomedicina ha subito negli anni una crescita esponenziale esten-

dendosi anche al “mondo occidentale”, ben oltre le comunità indigene e i tradizionali Paesi nei quali essa è ampiamente utilizzata (India, Brasile ecc.).

Il potenziale terapeutico di queste sostanze è dovuto alla presenza di antiossidanti naturali in grado di neutralizzare i radicali liberi diventando accettori dell'ossigeno singoletto; tali agenti bioattivi sono rappresentati da flavonoidi, cumarine, antocianine, catechine e isocatechine. Negli ultimi anni, lo sviluppo di tecnologie di laboratorio sempre più raffinate ha permesso di realizzare preparazioni fitoterapiche in grado di sfruttare al meglio i principi attivi contenuti nelle piante stesse.

Attualmente sono in corso molti studi volti a identificare antiossidanti di origine naturale dotati di potente attività e minimi effetti collaterali e appare sempre crescente, da parte della comunità scientifica, l'interesse nell'indagare in merito all'utilizzo di farmaci di origine vegetale anche in campo odontoiatrico.

Dall'analisi degli articoli presenti in letteratura emerge che uno dei prodotti più interessanti, sia per la varietà degli impieghi sia per la scientificità degli studi, è la propoli. Le sue spiccate proprietà antimicrobiche sono tali da giustificarne i vari campi di applicazione terapeutica nella pratica odontoiatrica, trovando una collocazione soprattutto nei casi in cui non sia possibile avvalersi delle terapie farmacologiche convenzionali. Degni di nota sono anche gli studi sull'utilizzo dell'aloè e della portulaca nei pazienti affetti da lichen planus orale: in considerazione della natura recidivante della patologia, dell'ampio spettro degli effetti collaterali legati all'assunzione dei farmaci cortisonici e immunomodulatori (prescritti soprattutto nelle forme sinto-

matiche) e dell'impossibilità da parte di alcuni pazienti (diabetici, ipertesi) di effettuare lunghe cure con tali farmaci, appare chiara l'importanza di trovare terapie meno invasive e sempre ripetibili [48,49]. Un altro aspetto da non tralasciare è la crescente richiesta, da parte dei pazienti, di terapie a base di “rimedi naturali” ricorrendo talora all'automedicazione. In proposito, è necessario che i clinici facciano comprendere al paziente i rischi legati all'uso di prodotti ai quali possono associarsi le problematiche comuni ai farmaci convenzionali (allergie, sensibilizzazioni ecc.).

In questo lavoro è stata presa in considerazione solo una parte dei fitomedicamenti che possono rivelarsi utili nella pratica odontoiatrica. Ulteriori studi sono però necessari per valutare meglio l'efficacia clinica dei fitoterapici (trial clinici, studi prospettici), la tossicità, gli effetti collaterali, le interazioni con altre categorie di farmaci, al fine di possedere basi scientifiche sempre più solide.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

1. Bent S. Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center. *J Gen Intern Med* 2008;23(6):854-9.
2. Raskin I, Ripoll C. Can an apple a day keep the doctor away? *Curr Pharm Des* 2004;10(27):3419-29.
3. Groppo FC, Bergamaschi CC, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, de Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. *Phytother Res* 2008;22(8):993-8.
4. Vanka A, Tandon S, Rao SR, Udupa N, Ramkumar P.

- The effect of indigenous *Neem Azadirachta indica* [correction of (*Adirachta indica*)] mouth wash on *Streptococcus mutans* and *lactobacilli* growth. *Indian J Dent Res* 2001;12(3):133-44.
5. Pai MR, Acharya LD, Udupa N. Evaluation of antiplaque activity of *Azadirachta indica* leaf extract gel. A 6-week clinical study. *J Ethnopharmacol* 2004;90(1):99-103.
 6. Yatsuda R, Rosalen PL, Cury JA, Murata RM, Rehder VL, Melo LV, et al. Effects of *Mikania* genus plants on growth and cell adherence of mutans streptococci. *J Ethnopharmacol* 2005;97(2):183-9.
 7. Pannuti CM, Mattos JP, Ranoya PN, Jesus AM, Lotufo RF, Romito GA. Clinical effect of a herbal dentifrice on the control of plaque and gingivitis: a double-blind study. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17(4):314-8.
 8. Pistorius A, Willershausen B, Steinmeier EM, Kreisler M. Efficacy of subgingival irrigation using herbal extracts on gingival inflammation. *J Periodontol* 2003;74(5):616-22.
 9. Sastravaha G, Yotnuengnit P, Booncong P, Sangtherapitikul P. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts. A preliminary study. *J Int Acad Periodontol* 2003;5(4):106-15.
 10. Scherer W, Gultz J, Lee SS, Kaim J. The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. *J Clin Dent* 1998;9(4):97-100.
 11. Kaim JM, Gultz J, Do L, Scherer W. An in vitro investigation of the antimicrobial activity of an herbal mouthrinse. *J Clin Dent* 1998;9(2):46-8.
 12. Wynn RL. Aloe vera gel: update for dentistry. *Gen Dent* 2005;53(1):6-9.
 13. Hong SJ, Jeong SS, Song KB. Effects of *Sanguinaria* in fluoride-containing dentifrices on the remineralisation of subsurface carious lesion in vitro. *Int Dent J* 2005;55(3):128-32.
 14. Tenenbaum H, Dahan M, Soell M. Effectiveness of a sanguinarine regimen after scaling and root planing. *J Periodontol* 1999;70(3):307-11.
 15. Al-Otaibi M, Al-Harthy M, Gustafsson A, Johansson A, Claesson R, Angmar-Månsson B. Subgingival plaque microbiota in Saudi Arabians after use of miswak chewing stick and toothbrush. *J Clin Periodontol* 2004;31(12):1048-53.
 16. Almas K, Skaug N, Ahmad I. An in vitro antimicrobial comparison of miswak extract with commercially available non-alcohol mouthrinses. *Int J Dent Hyg* 2005;3(1):18-24.
 17. Sofrata A, Lingström P, Baljoon M, Gustafsson A. The effect of miswak extract on plaque pH. An in vivo study. *Caries Res* 2007;41(6):451-4.
 18. Almas K, Al-Zeid Z. The immediate antimicrobial effect of a toothbrush and miswak on cariogenic bacteria: a clinical study. *J Contemp Dent Pract* 2004;5(1):105-14.
 19. Almas K. The effect of *Salvadora persica* extract (miswak) and chlorhexidine gluconate on human dentin: a SEM study. *J Contemp Dent Pract* 2002;3(3):27-35.
 20. Amoio B, Moghadamnia AA, Barzi S, Shekholeslami S, Rangiani A. *Salvadora persica* extract chewing gum and gingival health: improvement of gingival and probe-bleeding index. *Complement Ther Clin Pract* 2010;16(3):121-3.
 21. Pietta PG, Gardana C, Pietta AM. Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia* 2002;73(Suppl 1):S7-20.
 22. Oncag O, Cogulu D, Uzel A, Sorkun K. Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *Gen Dent* 2006;54(5):319-22.
 23. Santos FA, Bastos EM, Uzeda M, Carvalho MA, Farias LM, Moreira ES, et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol* 2002;80(1):1-7.
 24. Sonmez S, Kirilmaz L, Yucesoy M, Yücel B, Yilmaz B. The effect of bee propolis on oral pathogens and human gingival fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2005;102(3):371-6.
 25. Paula AMB, Gomes RT, Santiago WK, Dias RS, Cortés ME, Santos VR. Susceptibility of oral pathogenic bacteria and fungi to Brazilian green propolis extract. *Pharmacologyonline* 2006;3:467-73.
 26. Özan F, Sümer Z, Polat ZA, Er K, Özan Ü, Deger O. Effect of mouthrinse containing propolis on oral microorganisms and human gingival fibroblasts. *Eur J Dentistry* 2007;1:195-201.
 27. Paulino N, Abreu SR, Uto Y, Koyama D, Nagasawa H, Hori H, et al. Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound, artemillin C, in Brazilian propolis. *Eur J Pharmacol* 2008;587(1-3):296-301.
 28. Pereira EMR, Duval Cândido da Silva JL, Freitas Silva F, Passos De Luca M, Ferreira e Ferreira E, Campos Medeiros Lorentz T, et al. Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: A phase II study. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine* 2011. doi:10.1155/2011/750249.
 29. Santos VR, Pimenta FJ, Aguiar MC, do Carmo MA, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanolic propolis extract. *Phytother Res* 2005;19(7):652-4.
 30. Martin MP, Pileggi R. A quantitative analysis of propolis: a promising new storage media following avulsion. *Dent Traumatol* 2004;20(2):85-9.
 31. Wilkinson JM, Cavanagh HM. Antibacterial activity of essential oils from Australian native plants. *Phytother Res* 2005;19(7):643-6.
 32. Sadr Lahijani MS, Raof Kateb HR, Heady R, Yazdani D. The effect of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) extract and tea tree (*Melaleuca alternifolia* L.) oil used as irrigants on removal of smear layer: a scanning electron microscopy study. *Int Endod J* 2006;39(3):190-5.
 33. Groppo FC, Ramacciato JC, Simões RP, Flório FM, Sartoratto A. Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. *Int Dent J* 2002;52(6):433-7.
 34. Sharad K, Rajeev K, Prahlad S. Role of herbs in endodontics: an update. *Endodontology* 2011;23(1):96-100.
 35. Ferreira CM, da Silva Rosa OP, Torres SA, Ferreira FB, Bernardinelli N. Activity of endodontic antibacterial agents against selected anaerobic bacteria. *Braz Dent J* 2002;13(2):118-22.
 36. De Vincenzi M, Stamatii A, De Vincenzi A, Silano M. Constituents of aromatic plants: carvacrol. *Fitoterapia* 2004;75(7-8):801-4.
 37. Silva FB, Almeida JM, Sousa SM. Natural medicaments in endodontics. A comparative study of the anti-inflammatory action. *Braz Oral Res* 2004;18(2):174-9.
 38. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of Aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(3):573-7.
 39. Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, Mirzaii-Dizgah I, Etemad-Moghadam S, Karagah A. Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus. *Phytother Res* 2010;24(2):240-4.
 40. Varoni EM, Lodi G, Sardella A, Carrassi A, Iriti M. Plant polyphenols and oral health: old phytochemicals for new fields. *Curr Med Chem* 2012;19(11):1706-20.
 41. Magee K, Loiacono C. A review of common herbs and potential interactions. *Int J Dent Hyg* 2004;2(3):11-21.
 42. Druss BG, Rosenheck RA. Association between use of unconventional therapies and conventional medical services. *JAMA* 1999;282(7):651-6.
 43. Rogers SN, Pahor AL. A form of stomatitis induced by excessive peppermint consumption. *Dent Update* 1995;22(1):36-7.
 44. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): a systematic review. *Pharmacogn Rev* 2011;5(9):103-10.
 45. Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *J Dent Hyg* 2003;77(1):37-46.
 46. Bissessur S, Naidoo S. Areca nut and tobacco chewing habits in Durban, KwaZulu Natal. *SADJ* 2009;64(10):460-3.
 47. Zain RB, Ikeda N, Gupta PC, Warnakulasuriya S, van Wyk CW, Shrestha P, et al. Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca nut and tobacco chewing habits: consensus from a workshop held in Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-27, 1996. *J Oral Pathol Med* 1999;28(1):1-4.
 48. Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(1):61-6.
 49. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, et al. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1336-41.