



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea in: Igiene Dentale**  
**Presidente: Prof. Andrea Santarelli**

Tesi di Laurea:

**Effetto dei collutori naturali sulla salute  
parodontale: una revisione della letteratura**

Relatrice:

**Chiar.ma Prof.ssa Giovanna Orsini**

Candidato:

**Francesco Alunni**

Correlatore:

**Dott. Riccardo Monterubbianesi**

*Anno Accademico 2022-2023*



# INDICE

INTRODUZIONE .....	1
CAPITOLO 1: GENGIVITI .....	3
1.1 Struttura della gengiva .....	3
1.2 La gengivite.....	5
1.3 Fattori eziologici .....	9
1.3.1 Placca batterica .....	10
1.3.2 Carenza nutrizionale .....	18
1.3.3 Squilibri ormonali.....	19
1.3.4 Farmaci .....	19
1.4 Classificazione delle malattie parodontali .....	20
1.5 Trattamento .....	22
CAPITOLO 2: I COLLUTORI.....	24
2.1 Tipologie di collutori.....	25
2.2.1 Collutori antisettici .....	25
2.2.2 Inibitori di placca.....	25
2.2.3 Preventivi.....	26
2.2 Principi attivi.....	27
2.2.1 Clorexidina .....	27
2.2.2 Cloruro di cetilpiridinio .....	30
2.2.3 Fluoruri .....	30
2.2.4 Cloruro stannoso.....	32
2.2.5 Zinco.....	32
2.2.6 Erbe.....	32
CAPITOLO 3: PARTE SPERIMENTALE.....	34

3.1 Obiettivi dello studio.....	34
3.2 Materiali e Metodi.....	34
3.3 Risultati .....	36
3.4 Discussione .....	41
3.5 Conclusioni .....	47
BIBLIOGRAFIA .....	48
SITOGRAFIA.....	63
RINGRAZIAMENTI.....	64

## INTRODUZIONE

Con salute parodontale ci si riferisce al benessere delle strutture che compongono il parodonto, ovvero gengiva, legamento parodontale, osso alveolare e cemento. Il controllo della salute parodontale è un fattore chiave in quanto potrebbe impattare sulla salute generale dell'individuo. Uno dei fattori eziologici che contribuisce di più a minare l'integrità del parodonto è la placca dentale, un biofilm di microrganismi che si accumulano sulla superficie del dente. Pertanto, la sua regolare rimozione dalla cavità orale risulta essenziale per la salute del parodonto e prevenire malattie parodontali. (1)

Questo può essere realizzato sia meccanicamente che chimicamente, e talvolta queste due procedure sono combinate. Per quanto riguarda il controllo chimico della placca, uno dei presidi domiciliari più usati è sicuramente rappresentato dal collutorio, ovvero una soluzione medicamentosa identificata come terapia adiuvante nella rimozione della placca e prevenzione del suo accumulo. Tra i principi attivi contenuti in esso che contribuiscono a questo scopo in modo determinante vi è la clorexidina, una biguanide antimicrobica ad ampio spettro che ha forti proprietà antiplacca ed è per questo ritenuto il gold standard in odontoiatria dal 1970. (2,3) Numerosi studi clinici hanno mostrato risultati evidenti dell'efficacia della clorexidina per la gestione clinica della placca dentale e dell'infiammazione gengivale. (4-7)

Tuttavia, il collutorio a base di clorexidina non è raccomandato per l'uso quotidiano a lungo termine poiché è stato collegato ad una serie di effetti collaterali locali, che includono xerostomia, colorazione brunastra dei denti e del dorso della lingua, ma anche mal di gola, bocca e lingua con irritazioni nella sua punta, respiro sibilante e/o mancanza di respiro, congestione nasale, diarrea, nausea, bruciore e/o mal di stomaco, dolore addominale, eruzione cutanea e/o prurito. (8,9)

Oltre a tutti questi possibili effetti collaterali, è stato inoltre individuato che la clorexidina, essendo un importante antisettico, ha un possibile effetto di alterazione dell'equilibrio della microflora orale, dovuto dallo stress antisettico che va ad alterare l'attività metabolica della comunità di produrre e consumare acidi organici. (10) In particolare, non è ben noto se promuova un microbioma orale sano o se possa causarne un cambiamento verso un microbioma associato alla malattia. (11)

L'uso della medicina a base di erbe ha suscitato sempre più interesse nella comunità scientifica e ha portato all'emergere di terapie complementari e alternative. Alcuni

composti vegetali sono stati utilizzati nei prodotti per l'igiene orale, più comunemente nelle nazioni dell'Asia meridionale, a scopo preventivo-terapeutico. (12,13)

I prodotti a base di erbe sono stati applicati in odontoiatria per la loro azione di inibizione dei microrganismi, riduzione dell'infiammazione, irritazione e alleviamento del dolore. (14–16) È inoltre recentemente emerso che un numero considerevole di collutori a base di erbe ha raggiunto risultati incoraggianti nel controllo della placca e della gengivite. (17,18)

Lo scopo di questa Tesi di Laurea, pertanto, è stato quello di analizzare, attraverso un'accurata revisione della letteratura, l'effetto dei collutori naturali a base di erbe sulla salute parodontale, con particolare attenzione alle variazioni degli indici di placca e sanguinamento, rispetto a trattamenti con collutori a base di clorexidina.

## **CAPITOLO 1: GENGIVITI**

### **1.1 Struttura della gengiva**

Per definizione la gengiva è lo strato di mucosa cheratinizzata di colore rosa che circonda e protegge l'elemento dentale. È irrorata da multiple piccole arterie che derivano dall'arteria carotide ed è innervata da ramificazioni delle divisioni mandibolare e mascellare del nervo trigemino. La gengiva insieme all'osso alveolare, legamento parodontale e cemento fa parte del parodonto, ovvero quell'insieme di strutture che sostengono e proteggono il dente.

È costituita da un tessuto epiteliale specializzato che circonda i denti attraverso cellule specializzate denominate cellule epiteliali giunzionali; che, oltre a svolgere la funzione di barriera protettiva, costituisce un ecosistema dinamico continuamente esposto a segnali ambientali e stimoli di stress. Le cellule epiteliali sono eccellenti sentinelle in grado di riconoscere perturbazioni ambientali, dare inizio ai processi intracellulari e secernere fattori immunitari come citochine/chemochine e defensine, svolgendo un ruolo chiave nella risposta immunitaria innata all'infiammazione infettiva del tessuto parodontale e identificandosi pertanto come mediatori chiave nelle fasi iniziali della malattia parodontale. Così, i tessuti sottostanti allo strato epiteliale sono forniti di resistenza nei confronti di qualsiasi potenziale insulto meccanico ed esterno. Oltre a questo, la gengiva è responsabile della sensazione in bocca e assorbimento dei micronutrienti. (19,20)

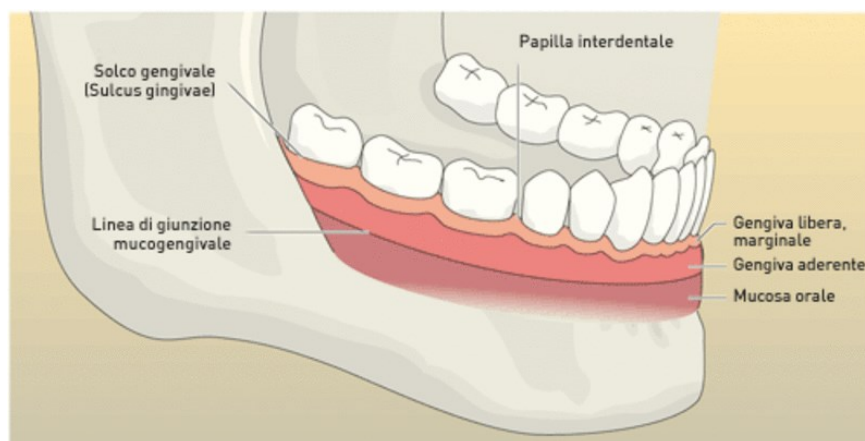
Al di sotto del tessuto epiteliale vi è il tessuto connettivo gengivale conosciuto come lamina propria è principalmente costituito da fibre collagene (60%), cellule (5%) e sostanza amorfa (35%), i diversi tipi di cellule contenute includono fibroblasti, mastociti, macrofagi e cellule infiammatorie. I fibroblasti sono le cellule predominanti, si occupano di formare le fibre collagene e secernere matrice extracellulare presente nel connettivo. Il collagene gioca un ruolo chiave nell'integrità strutturale del tessuto connettivo gengivale, la cui unità strutturale è il tropocollagene costituito da 3 catene polipeptidiche disposte in modo tale da formare una tripla elica. Una volta formate, queste molecole di tropocollagene vanno a costituire le fibrille date da legami crociati tra di loro in posizioni sfalsate, di conseguenza le fibrille si fondono in fibre che conferiscono al collagene la proprietà di resistere alla trazione. Nella gengiva in particolare, il collagene di tipo I è il più diffuso, trovandosi in ogni strato del tessuto connettivo gengivale, quello di tipo III risiede principalmente alla base del tessuto epiteliale e quello di tipo IV è associato alle

membrane basali gengivali e ai vasi sanguigni che irrorano la mucosa gengivale. La sostanza fondamentale localizzata nel tessuto connettivo gengivale è composta da proteoglicani, molecole di grandi dimensioni formate da polisaccaridi legati covalentemente a proteine con il compito di regolare il flusso e la diffusione del fluido attraverso la matrice tissutale, e da glicoproteine, che giocano un ruolo chiave nel mantenere l'integrità strutturale del tessuto connettivo: la principale tra queste ultime tipologie di molecole è la fibronectina che orienta i fibroblasti al collagene e fornisce adeguati punti di attacco per l'adesione cellulare alla matrice del connettivo. (19)

L'interfaccia dentogengivale è composta da un attacco di tessuto connettivo fibroso sopracrestale, epitelio giunzionale e sulcolare. Le loro rispettive dimensioni di 1.07 mm, 0.97 mm e 0.69 mm sono state delineate da campioni autoptici di soggetti di età compresa tra 19 e 50 anni. (21)

Da un punto di vista anatomico, identifichiamo con gengiva aderente quella porzione di gengiva che è posizionata apicalmente rispetto al solco gengivale, è fisicamente attaccata al cemento e all'osso alveolare per mezzo dell'epitelio giunzionale e dell'attacco del tessuto connettivale, è separata dalla mucosa orale sottostante dalla linea mucogengivale, tranne nel palato dove non è presente tale delineazione. (Figura 1) Negli spazi interdentali si osserva la presenza della papilla interdentale, formata dai tessuti gengivali negli spazi presenti tra gli elementi dentari. Il margine della gengiva libera è arrotondato, così che si venga a formare una piccola invaginazione o solco tra dente e gengiva, denominato solco gengivale, poco profondo che va a circondare ogni dente. La sua profondità può essere valutata inserendo gradualmente e con la giusta tecnica ed applicazione di forza una sonda parodontale graduata fino a quando non si riscontra resistenza, segno che si ha avuto contatto con la base del solco. La profondità di tale solco in condizioni di salute parodontale è compresa tra 1-3 mm ed è rivestito da epitelio sulcolare orale. Alla base del solco vi è l'epitelio giunzionale, non cheratinizzato ed altamente permeabile che forma l'attacco epiteliale alla superficie del dente. Infine, con gengiva libera si intende la porzione più coronale della gengiva che non è attaccata al dente e che costituisce la parete dei tessuti molli del solco gengivale. (22)





**Figura 1** Anatomia della gengiva [1]

## 1.2 La gengivite

La più comune patologia che colpisce la gengiva è chiamata gengivite e, secondo un recente studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), riguarda più dei tre quarti degli individui che hanno un'età compresa tra 35 e 45 anni e più della metà degli adolescenti di oltre 15 anni.

La gengivite è generalmente considerata come una condizione infiammatoria sito-specifica causata dall'accumulo di biofilm dentale, caratterizzata da arrossamento ed edema gengivale con assenza di perdita di attacco parodontale; la gengivite indotta da placca è una risposta infiammatoria dei tessuti gengivali derivante dall'accumulo di placca batterica situata in corrispondenza e al di sotto del margine gengivale, non causa direttamente la perdita dei denti ma la sua gestione è ritenuta una strategia preventiva primaria per l'insorgenza di parodontite. (23)

Comunemente è indolore, e presenta come segno clinico più evidente il sanguinamento spontaneo durante lo spazzolamento. Le alterazioni tissutali in condizioni di presenza di gengivite placca-indotta sono reversibili una volta rimosso il biofilm dentale. Nonostante la reversibilità delle manifestazioni cliniche e modificazioni tissutali tipiche della gengivite, questa condizione infiammatoria riveste un importante significato clinico poiché è considerata il precursore della parodontite, malattia caratterizzata da infiammazione gengivale combinata da perdita di attacco clinico e di osso. Studi longitudinali hanno dimostrato la diretta correlazione tra sviluppo e progressione della perdita di attacco con maggiori livelli di infiammazione gengivale alla baseline. (24–29) Al contrario, determinati siti in cui la progressione di perdita di attacco era considerata

nulla o minima nel tempo erano caratterizzati dalla costante assenza di infiammazione gengivale; nel complesso, queste osservazioni suggeriscono che un controllo assiduo ed efficace dei livelli di infiammazione gengivale possano prevenire la perdita progressiva di attacco clinico. La relazione consolidata tra infiammazione gengivale e parodontite richiede la necessità di stabilire i criteri clinici che definiscono un caso di gengivite. (30) Chiaro è che definire e classificare una condizione infiammatoria gengivale a livello di un sito-specifico è completamente differente dal classificarla a livello generale e che non necessariamente un'infiammazione gengivale in un sito vuole intendere una gengivite.

Infatti, quando si passa dal descrivere la gengivite in un sito a più siti, il processo di classificazione è complicato dall'assenza di criteri chiari che permettano di discriminare un paziente con una certa estensione delle sedi di infiammazione gengivale da un paziente con parodonto sano. A questo proposito, mentre l'infiammazione gengivale clinica è una condizione sito-specifica ben definita per la quale sono presenti vari sistemi di misurazione, il concetto di gengivite è inteso come il mezzo per definire la malattia a livello del paziente. Nonostante l'infiammazione gengivale sia una condizione altamente prevalente come hanno testimoniato numerosi studi epidemiologici, è presente eterogeneità anche se parte di questa può essere interpretata alla luce di differenze reali ed autentiche nell'insorgenza della malattia tra le popolazioni prese in considerazione. (30)

Gli studi epidemiologici (31–42) hanno basato la definizione di gengivite su indici epidemiologici, come l'indice parodontale comunitario della necessità di trattamento (CPITN/CPI); gravità media dell'infiammazione gengivale, valutata avvalendosi di indici gengivali o punteggi di sanguinamento; entità media dell'infiammazione gengivale valutata come la prevalenza di siti con un determinato indice gengivale o punteggio di sanguinamento; combinazioni di misure di gravità ed estensione. I metodi clinici per valutare la presenza e la gravità dell'infiammazione gengivale indotta da placca a livello del sito si basano sulla valutazione dei cambiamenti macroscopici che si verificano nei tessuti gengivali marginali quando si ha la transizione tra la gengiva sana ed infiammata. Il volume del fluido crevicolare gengivale (GCF) è stato ampiamente preso in considerazione dai clinici per valutare l'entità dell'infiammazione in un determinato sito, tuttavia le misure cliniche più comunemente utilizzate per rilevare infiammazione gengivale si basano principalmente su indici quantitativi o semi-quantitativi basati sulla

valutazione visiva delle caratteristiche gengivali e la valutazione della tendenza della gengiva marginale a sanguinare in seguito a stimolazione meccanica esercitata tipicamente dalla sonda parodontale, metodi descritti 45 anni fa per la prima volta e da lì poco modificati. Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione positiva tra le variazioni del gingival index (GI) e del volume gengivale, altri invece non sono mai riusciti a trovare una correlazione significativa tra variazioni colorimetriche e variazioni del GI. (30)

La quantificazione del GCF è stato visto essere un accurato indicatore di infiammazione gengivale, studi sperimentali sulla gengivite hanno dimostrato un legame evidente tra GCF ed altri parametri clinici tipici della gengivite, è dunque considerato da vari studi un valido metodo quantitativo per determinare la gravità dell'infiammazione gengivale associata a placca sito-specifica; tuttavia, nella pratica clinica si è dimostrato essere un metodo impegnativo, costoso e dispendioso in termini di tempistiche, di conseguenza vengono preferiti altri metodi per definire un caso di gengivite. Il GI si basa sulla combinazione della valutazione visiva e stimolazione meccanica dei tessuti parodontali marginali sondando delicatamente lungo la parete dei tessuti molli del solco/tasca gengivale. Tecnicamente, per stimolare i tessuti gengivali la sonda si impegna per 1-2 mm dal margine gengivale con un'angolazione di 45 gradi applicando una pressione assiale moderata. Questo indice introdotto da Loe e Silness nel 1963 riguarda tessuti interprossimali e marginali di ciascun dente, di cui si ispezionano 4 aree (buccale, linguale, mesiale e distale) per ognuno e il sanguinamento è valutato sondando delicatamente lungo la parete del tessuto molle del solco gengivale. I valori del GI sono distribuiti su una scala ordinale che va da 0 a 3: andando in ordine crescente, al primo valore 0 corrisponde un'assenza di infiammazione; con 1 si intende lieve infiammazione con leggera variazione cromatica e piccolo cambiamento di consistenza; se viene riportato un valore di 2, il soggetto presenterà infiammazione moderata con edemi, arrossamento più evidente ed ipertrofia, con sanguinamento alla pressione; il massimo grado di questo indice, corrispondente al numero 3, evidenzia una grave infiammazione con marcato arrossamento ed ipertrofia, ulcerazioni e tendenza al sanguinamento spontaneo. Sin dalla sua prima apparizione questo indice è stato molto utilizzato nella ricerca clinica parodontale e ad oggi rappresenta l'indice più utilizzato per diagnosticare infiammazione gengivale negli studi clinici che riguardano strategie preventivo-terapeutiche. L'applicazione nella pratica clinica quotidiana del GI, tuttavia, presenta dei

potenziali inconvenienti, derivanti dal fatto che questo indice è stato proposto per descrivere le gengiviti presenti soprattutto nelle donne in gravidanza piuttosto che nella popolazione in generale (è difficile riscontrare il sanguinamento spontaneo citato nel grado 3 in un paziente non gravidico), difatti questa scala sembra riflettere alla perfezione le condizioni gengivali di tali specifici individui. (30)

Per quanto riguarda il sanguinamento gengivale, è stato dato negli anni sempre più valore e significato a questo parametro di valutazione della gengivite in quanto le evidenze testimoniano che durante la progressione di gengiviti, il sanguinamento al sondaggio precede altri tipici segni come rossore o variazione di volume quindi edema. La maggior parte degli studi pertanto identifica il sanguinamento gengivale come un accurato segno di infiammazione gengivale: alcune ricerche hanno evidenziato che i siti con sanguinamento gengivale sono istopatologicamente caratterizzati da un infiltrato infiammatorio più grande/denso rispetto ai siti non sanguinanti, mentre altre hanno riportato una significativa riduzione del connettivo infiammato con la sospensione del sanguinamento. (30)

Gli indici più usati per delineare un quadro di sanguinamento gengivale sono il bleeding on probing (BoP), ovvero il sanguinamento al sondaggio (Figura 2), il GI valori 2 e 3, e l'indice di sanguinamento angolato (AngBS). Questi metodi si basano su differenti manovre diagnostiche con il massimo rispetto per quanto riguarda la stimolazione al sondaggio dei tessuti gengivali; pertanto, la sonda è inserita sino alla base del solco o tasca gengivale con un'applicazione di forza che deve rispettare i valori standard per quanto riguarda la valutazione del BoP, mentre per valutare il GI e AngBS è di norma applicata una leggera pressione sul margine gengivale con un'angolazione specifica. Nonostante la correlazione tra GI e BoP, questi due indici non sembrano avere lo stesso potenziale per rilevare l'infiammazione gengivale, pertanto non vanno considerati come parametri equivalenti: alcuni studi hanno riportato una tendenza verso una maggiore presenza di sanguinamento per la valutazione del GI rispetto al BoP. (30)

Premesso che la valutazione clinica dell'infiammazione gengivale a livello sito-specifico si basa sul BoP, l'entità dell'infiammazione gengivale in una dentizione è correlata alla proporzione di siti BoP positivi, ma oltre a questa sua caratteristica prettamente di natura dicotomica questo indice può essere usato per misurare la gravità della condizione infiammatoria dei tessuti gengivali qualificando la tendenza al sanguinamento o la sua

temporizzazione dopo l'inserimento della sonda. Il BoP dunque viene usato per discriminare tra salute e gengivite ma anche per determinare l'estensione di un'eventuale gengivite, a seconda della percentuale di siti positivi al sanguinamento: per determinare questo valore, si esegue il Full Mouth Bleeding Score (FMBS) ovvero la misurazione dell'indice in tutti i siti di tutti gli elementi dentari della cavità orale del paziente, alla fine della procedura manuale eseguita con sonda parodontale si va a fare un rapporto tra siti BoP positivi con numero totale di siti analizzati, il risultato (espresso in percentuale) fornirà al clinico il valore necessario per discriminare tra salute, gengivite localizzata o gengivite generalizzata. Infatti, si ha salute con il BoP <10%, gengivite localizzata con il BoP compreso tra 10% e 30%, gengivite generalizzata con il BoP >30%. (30)



**Figura 2:** Esempio di esecuzione di BoP nella pratica clinica. [2]

### **1.3 Fattori eziologici**

La gengivite è causata dai depositi di placca microbica situati all'interno o vicino al solco gengivale; tuttavia, possono esserci altri fattori eziologici locali o sistemici che intensificano la deposizione di placca o la vulnerabilità del tessuto all'attacco microbico. (43)

### 1.3.1 Placca batterica

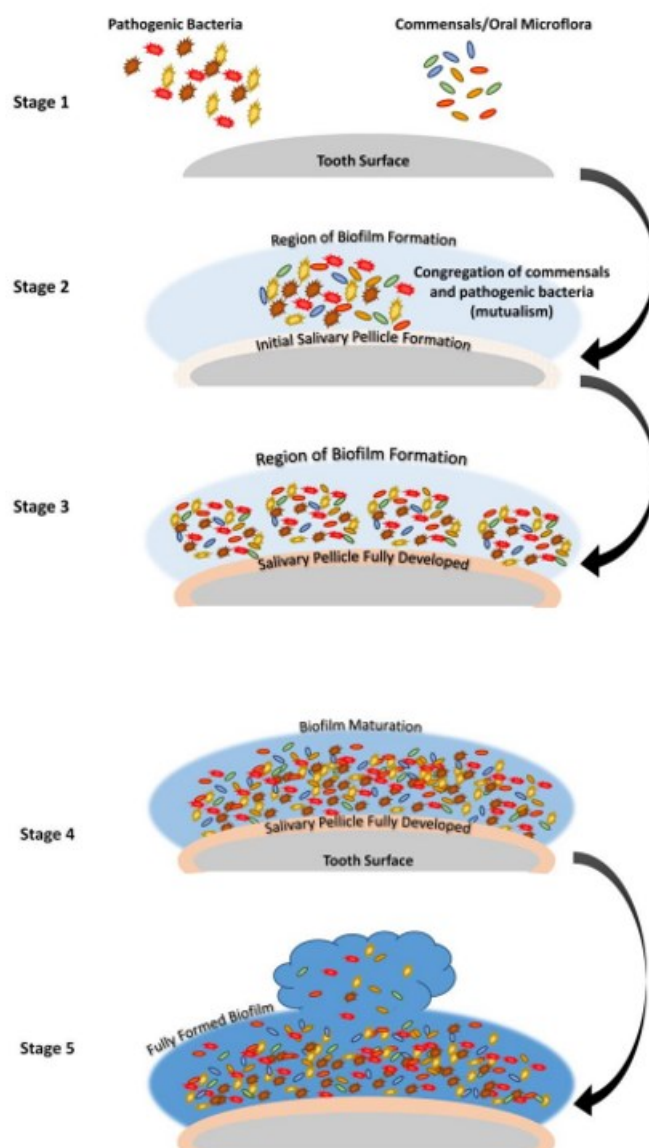
La placca batterica è un biofilm batterico aderente che si accumula su tessuti duri e molli della cavità orale. (44,45) La sua mancata regolare rimozione espone al rischio di carie, infiammazione gengivale e parodontite.

I microrganismi che la compongono possono coesistere in armonia con l'ospite. Le modifiche del microambiente orale possono però portare alla rottura dell'equilibrio della microflora, chiamata disbiosi, favorendo l'insorgenza di malattie orali come le malattie parodontali. (46) La placca dentale è stata dimostrata da un'ampia ricerca di Harold Loe (1965) essere un fattore determinante per l'inizio e la progressione delle gengiviti e parodontiti, è stata infatti evidenziata una vera e propria relazione diretta tra livello di placca e gravità della gengivite. (44)

I batteri Gram + e Gram - del biofilm orale producono molti metaboliti che inducono gengivite: questi derivano dal metabolismo di zuccheri, tra cui il glucosio, che fungono da nutrienti per la maggior parte dei batteri eterotrofi. (47)

La placca dentale non è fin da subito popolata da microrganismi patogeni: lo sviluppo della placca è stato definito come un processo articolato e costituito da fasi di formazione e maturazione che richiedono un periodo variabile di settimane. (Figura 3) Il primo evento di questo processo è l'adesione di batteri alla pellicola salivare formata sui denti permettendo così ai microrganismi di rimanere adesi alla superficie del dente nonostante le forze meccaniche che cercano di minare l'integrità di questa adesione. Dovuto alla composizione di questa pellicola, la prima specie che colonizza nella cavità orale umana sono i *Streptococcus Sanguinis*, chiamati anche colonizzatori primari. Successivamente i colonizzatori definiti tardivi possono incontrare e dunque legarsi ad altri batteri ma anche a diverse molecole come le mucine salivari, glicoproteine e glucani. Questo ultimo meccanismo è definito coadesione e permette alla placca di accogliere altre specie con maggiore percentuale di batteri Gram-, spesso potenziali patogeni parodontali. A causa del comportamento della placca come un biofilm, essa è composta da un insieme di microrganismi che interagiscono tra di loro mostrando maggiori capacità rispetto alle specie prese singolarmente, queste proprietà amplificate sono rappresentate dalla possibilità di creare un ambiente eterogeneo e dunque idoneo alla coesistenza e crescita di molti microrganismi diversi tra di loro. Queste caratteristiche sono incentivate da un metabolismo molto efficiente, una maggiore resistenza allo stress e agli agenti

antimicrobici. In determinate condizioni, può esistere una relazione armonica tra ospite e microrganismi costituenti il microbioma, osservando così uno stato di salute. Tuttavia, si possono verificare degli eventi avversi identificati per la maggior parte con modifiche ambientali che portano a disbiosi e favoriscono l'insorgenza di malattie orali. Un alto livello di *Streptococcus Sanguinis* nella cavità orale denota un ritardo significativo nella colonizzazione dei *Streptococcus Mutans*, principali microrganismi che causano l'instaurarsi e il proseguimento del processo carioso. Questi ultimi metabolizzano il saccarosio in modo peculiare, producendo destrano, così da promuovere una forte adesione dei microrganismi alla superficie dentale insieme alla coaggregazione mediata da una proteina localizzata nella superficie dei lattobacilli, contribuendo di conseguenza alla formazione della placca batterica con possibile conseguente instaurazione di infiammazione gengivale e decalcificazione localizzata dello smalto. (46,48)



**Figura 3:** fasi di formazione del biofilm dentale. **Stadio 1:** ingresso di batteri patogeni multiresistenti, commensali e microflora orale. **Stadio 2:** la pellicola salivare inizia a formarsi man mano che i batteri commensali e patogeni si riuniscono, gettando le basi per lo sviluppo del biofilm. **Stadio 3:** i batteri si moltiplicano rapidamente e cominciano ad aderire, dando origine alla disbiosi. **Stadio 4:** il biofilm matura, avvengono scambi di geni resistenti ai farmaci e disbiosi completa. **Stadio 5:** con la completa maturazione del biofilm, nuovi batteri multiresistenti vengono rilasciati nel cavo orale, diffondendo il biofilm orale. (49)

### 1.3.1.1 Controllo meccanico e chimico della placca batterica

Per controllo della placca si intende la rimozione regolare e la prevenzione di accumuli della placca dentale sui denti e adiacenti superfici gengivali. (50)



La rimozione quotidiana della placca è dunque un fattore di massima importanza per il controllo di carie e gengivite, comunemente mantenuta da metodi meccanici di igiene orale, ritenuti come la più razionale metodologia per la prevenzione di malattie parodontali e dunque che va a tutelare la salute della cavità orale. (44,51)

Lo spazzolamento manuale dei denti continua ad essere la pratica più frequente nella popolazione per quanto riguarda l'igiene orale, visti i suoi costi ridotti, la praticità di uso e la comprovata efficacia di rimozione di placca, i cui risultati sono comparabili a quelli ottenuti con uno spazzolino elettrico. Introdotto da Frederick Wilhelm nel 1855, lo spazzolino elettrico dà benefici alla popolazione di qualsiasi età, evidenziando tuttavia degli svantaggi dal punto di vista pratico poiché può risultare ingombrante per i più giovani visto il suo peso, economico poiché ha un costo considerevolmente maggiore rispetto ad uno spazzolino manuale e dal punto di vista delle dimensioni, nettamente maggiori rispetto alla sua controparte non meccanizzata. (52)

La tecnica di Bass, tra le più utilizzate per lo spazzolamento manuale della cavità orale, prevede il posizionamento dello spazzolino con un angolo di 45° e piccoli movimenti circolari. Altre tecniche di spazzolamento sono quella di Roll o Stillman modificata, di Stillman, di Charters, di Fones, di Leonard, di Scrub e di Bass modificata. (53,54)

Lo spazzolino elettrico è stato sviluppato per replicare in maniera efficace i movimenti delle varie tecniche di spazzolatura, i primi spazzolini elettrici sono stati sviluppati per eseguire movimenti ellittici o circolari, quelli più moderni presentano moti oscillanti e rotanti. Sin da quando è stato rilasciato, lo spazzolino elettrico è stato sempre confrontato con quello manuale in termini di efficacia nelle pratiche di igiene orale domiciliare. Tuttavia, alcuni studi testimoniano la superiorità dello spazzolino elettrico rispetto a quello manuale, altri invece evidenziano la loro pari efficacia nel rimuovere la placca dentale. (55)

Il metodo più efficace di controllo della placca attualmente sembra essere quello meccanico. Il controllo chimico della placca è considerato solo come estensione e non come sostituzione dei mezzi meccanici, è volto a migliorare i programmi di gestione della placca tramite l'utilizzo di agenti antiplacca come adiuvanti della terapia meccanica. (1)  
I collutori sono gli agenti antiplacca più comuni e di facile somministrazione. Una miscela di alcol con aroma e tensioattivi non ionici è il veicolo più comune per migliorare le

proprietà cosmetiche. Il danno diretto ai batteri, attraverso interazioni idrofobiche ed elettrostatiche con enzimi batterici, possono avere un effetto su questi composti. (56)

Sono stati riportati pochissimi studi sui dentifrici come veicolo per agenti antiplacca. Un dentifricio tradizionale è fatto di abrasivo e ingredienti di trazione, che insieme possono rimuovere liberamente materiale adeso, tra cui placca, pellicola e macchie. (57)

I gel sono stati utilizzati in molti studi come veicoli, in particolare per l'applicazione di clorexidina per via interdentale, mediante di un pennello, filo interdentale o bastoncini. Un gel dentale non è altro che un sistema acquoso ispessito trasparente senza agenti abrasivi o idratanti. È anche compatibile con la maggior parte degli agenti antimicrobici. (56)

La gomma da masticare è uno dei diversi veicoli possibili per determinare gli agenti chimici nell'ambiente orale in concentrazione adeguata a ridurre al minimo la formazione di placca. Il vantaggio è che è generalmente tenuta in bocca più a lungo dei collutori; le gomme, infatti, possono contenere il perossido di idrogeno-urea, clorexidina e sorbitolo. (58,59)

### *1.3.1.2 Indice di placca*

Per quantificare e valutare la distribuzione della placca sulle superfici dentali vengono utilizzati degli indici di placca che possiedono sensibilità differenti. Essi forniscono una stima della placca su varie superfici, come quella approssimale e lungo i margini gengivali che rappresentano le aree comunemente tralasciate durante lo spazzolamento. (60)

Gli indici di placca possono essere classificati e distinti in base a diverse caratteristiche. Una classificazione, basata sull'obiettività della valutazione della placca, distingue due categorie separate: metodi quantitativi e non quantitativi. I primi fanno completamente affidamento sulle capacità del clinico o ricercatore per segnalare la presenza e, se presenti, l'entità dei depositi; differentemente da questi, gli indici quantitativi si avvalgono di mezzi oggettivabili per misurare i depositi di placca. Inoltre, si distinguono anche quelli "full mouth" da quelli "simplified" a seconda che misurino la variabile in questione in tutti i siti o solo in quelli precedentemente selezionati, o per il campo di applicazione più adatto, come ad esempio indagini epidemiologiche, studi clinici e valutazione dei progressi del paziente rinforzando così la motivazione e compliance. Gli indici di placca

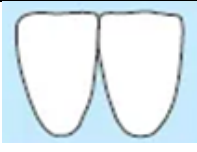

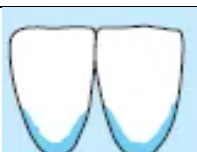

che prevedono l'inclusione e analisi di tutte le superfici di tutti i denti quando possibili sono preferibili a quelli parziali, i quali più adeguati si basano sul prendere in considerazione 6 denti chiamati denti di Ramfjord che sono sufficientemente rappresentativi dello stato intero della cavità orale. (46)

L'uso dei rilevatori di placca è il metodo più divulgato, mentre quello più semplice per sottolinearne la presenza usato dai clinici si basa sul passaggio della sonda sopra le superfici dentali. Il meccanismo di azione dei rilevatori di placca si basa sulla differenza di polarità tra le molecole del prodotto e quelle presenti nella placca, con conseguente formazione di legame tra di loro inducendo un cambiamento di colore del biofilm che aumenta il contrasto con la superficie dentale con conseguente aumento di facilità di identificazione di depositi. L'applicazione degli agenti rilevatori ha tra i suoi vantaggi quello di facilitare la valutazione dell'indice di placca e in secondo luogo quello di migliorare la rimozione della placca in ambito clinico e domiciliare, aiutando a motivare il paziente, fornire istruzioni specifiche e personalizzate e ad aumentare la consapevolezza della necessità del loro utilizzo. (46)

Nel 1960, Green e Vermillion introdussero l'indice di igiene orale (OHI) ottenuto dalla somma dell'indice di detriti (DI) con l'indice di calcolo (CI), ma il calcolo da eseguire per ottenere la valutazione finale e quella di ogni sestante (ognuno rappresentato solo dal dente con il valore più alto) hanno reso limitante questo indice. Per ovviare a questa complessità sono stati proposti l'indice di igiene orale semplificato (OHI-S) e l'indice di detriti semplificato (DI-S) i quali valutano un minor numero di denti e superfici ritenute le più rappresentative dello status del paziente. Nel 1962 fu presentato l'indice di placca di Quigley ed Hein (QHPI), il quale tiene conto delle sottili differenze che intercorrono nell'accumulo di placca nel terzo gengivale del dente, caratteristica molto apprezzata in quanto identifica l'attuale relazione infiammatoria tra placca e gengiva, tuttavia il suo limite maggiore è evidenziato nel valutare esclusivamente le superfici buccali dei denti anteriori, in quanto tale selettività può sottovalutare o nascondere il reale status di igiene orale del paziente. Nel 1970 Turesky ha modificato questo indice appena descritto, estendendo la valutazione ad entrambi gli aspetti buccali ed orali di tutti i denti fatta eccezione per i terzi molari, rendendo questo indice molto raccomandato per i trial clinici ma poco utilizzato nella quotidianità della pratica clinica. L'indice di placca di Navy del 1973 registra la presenza di placca in 6 denti, tutti divisi in 4 aree: nonostante la sua

complessità e i limiti nella sua applicazione clinica, questo indice è stato modificato generando 2 nuove tipologie di indice: l'indice di placca di Navy modificato da Elliott(MNPI) e l'indice di placca di Navy modificato da Rustogi (RMNPI), che hanno identificato 9 superfici dentali per ogni elemento, di cui quelle di dimensioni minori sono rappresentate dalle aree del dente adiacenti al margine gengivale le quali sottolineano la presenza di depositi a contatto con i tessuti molli che svolgono un ruolo importante nello sviluppo dell'inflammazione. (46)

Il principale indice che utilizza come criterio di valutazione lo spessore dei depositi è denominato Plaque Index (PI). Nella sua formulazione originale prevedeva l'analisi di solo 6 denti selezionati. Tuttavia, successivamente è stato esteso a tutti gli altri elementi dentali della cavità orale. Il PI registra lo spessore dei depositi di placca lungo il margine gengivale, ovvero nella zona in cui sono più influenti per favorire lo sviluppo di inflammatione. I principali svantaggi del PI sono la difficoltà di rilevare depositi sottili ad occhio nudo e il tempo necessario per rilevarlo su tutti gli elementi, in quanto è necessaria un'asciugatura delle superfici per eseguire una precisa analisi. La valutazione inoltre è pressoché soggettiva, in quanto si usano termini come "film", "moderata" o "abbondante" per descrivere la quantità di depositi. (46) (Figura 4)

<b>Grado PI</b>	<b>Quantità di placca</b>	
0	Assenza di placca	
1	Strato sottile di placca presente a livello del margine gengivale, rilevabile mediante passaggio con la sonda	
2	Moderato strato di placca a livello del margine gengivale visibile ad occhio nudo con spazio interdentale non coinvolto.	
3	Placca abbondante lungo il margine gengivale con spazi interdentali coinvolti	

**Figura 4:** Tabella rappresentativa del plaque index (PI) con gradi da 0 a 3.

Gli indici dicotomici sono ritenuti di successo in quanto sono di facile e rapido utilizzo in quanto si basano sul principio assenza/presenza di placca, ed è molto utile per la motivazione del paziente a partire dalla baseline sino a tutto il periodo di follow-up: un esempio è il Plaque Control Record di O'Leary del 1972 dopo del quale sono stati man mano introdotti differenti tipi di indici di placca dicotomici. Quest'ultimo e indici dicotomici simili possono essere usati per calcolare il Full-Mouth Plaque Score (FMPS) che è dato dal rapporto tra i siti totali con placca e i siti totali analizzati, espresso poi in percentuale: ciò esprime lo status di igiene orale del paziente prendendo in considerazione un unico valore. Un FMPS del 20-25% è ritenuto come un valore soglia accettabile poiché è associato alla possibilità di mantenere salute parodontale e buoni risultati chirurgici sia nel breve che nel lungo termine. Tuttavia, per quanto concerne la chirurgia parodontale rigenerativa, è necessario un controllo più rigoroso della placca visto che livelli più bassi di deposito di biofilm sono associati a maggiore quantità di guadagno di attacco clinico: in questo caso specifico, il valore di soglia massimo del FMPS è ritenuto essere del 15% con la placca assente nel sito di interesse chirurgico. (46)

I metodi non quantitativi condividono il limite di basarsi interamente sulle capacità del clinico di saper osservare e valutare i dati, per cui sono soggettivi: per superare questo problema e per aumentare l'obiettività e la riproducibilità, sono stati introdotti gli indici quantitativi che si basano su diverse caratteristiche, una delle quali è il "dry weight" inizialmente concepito come peso della placca dentale ma successivamente modificato a causa dell'evaporazione dell'acqua che lo ha reso poco affidabile, tuttavia non fornisce vantaggi addizionali rispetto ai metodi non quantitativi. Gli indici planimetrici si basano sull'analisi di immagini dentali scattate con differenti tecniche e strumenti, con lo scopo di calcolare l'estensione delle superfici dentali ricoperte da placca. La fluorescenza quantitativa indotta da luce (QLF) si usa per osservare e valutare le superfici dentali basandosi sulla fluorescenza naturale dei denti sotto particolari e determinate condizioni di luce, in alcuni studi è stata dimostrata la fluorescenza di colore rosso/arancione dei depositi di placca dovuto alla presenza di porfirine prodotte dai microrganismi, grazie a questa scoperta sono stati prodotti numerosi studi per testare l'affidabilità di questo nuovo tipo di indice di placca quantitativo. I metodi automatizzati si riferiscono a un gruppo di indici di placca che si avvale di algoritmi e software per identificare la presenza di placca su fotografie digitali di superfici dentali. L'ultimo sottogruppo è identificato dalla quantificazione della placca usando coordinate 3D: questo metodo (proposto da Yeganeh e collaboratori) si basa su digitalizzazione e confronto attraverso una macchina di misura delle coordinate (CMM) di 2 impronte, una prima che la rimozione della placca venisse effettuata e una post rimozione della stessa. (46)

### 1.3.2 Carenza nutrizionale

Ciò può verificarsi a causa di una carenza di vitamina C. È stato scoperto che uno stile di vita moderno con l'assunzione di una maggiore quantità di carboidrati raffinati e un maggiore rapporto tra acidi grassi omega-6 e omega-3 può promuovere il processo infiammatorio. (61) Il meccanismo con cui i carboidrati ad alto indice glicemico promuovono il processo infiammatorio è attraverso l'attivazione di NFkB e lo stress ossidativo. (62,63)

### 1.3.3 Squilibri ormonali

Durante la gravidanza, non ci sono solo cambiamenti nei livelli ormonali, ma anche una maggiore predisposizione alla dilatazione dei vasi sanguigni. Questi fattori contribuiscono ad una risposta infiammatoria esagerata da parte dei tessuti gengivali anche ad una minore quantità di accumulo di placca. Infatti, è stato suggerito che i livelli di estrogeni determinano la gravità dell'infiammazione gengivale creata contro il biofilm al margine gengivale. (64,65)

Le alterazioni ormonali che si sono verificate durante la pubertà influenzano il modo in cui il tessuto gengivale reagisce all'accumulo di placca causando ciò che è noto come gengivite della pubertà. È stato scoperto che nel citoplasma delle cellule della gengiva sono presenti recettori sia per gli estrogeni che per il testosterone che hanno un'alta affinità per questi ormoni. I recettori per gli estrogeni sono specificamente presenti negli strati basali e spinosi dell'epitelio. Nel tessuto connettivo, tali recettori si trovano nei fibroblasti e nelle cellule endoteliali dei piccoli vasi. Pertanto, la gengiva è un organo bersaglio facile per questi ormoni steroidei con conseguente gengivite. (66,67)

### 1.3.4 Farmaci

Vari farmaci usati per condizioni sistemiche possono causare gengivite come effetto collaterale come fenitoina (usata per crisi epilettiche), bloccanti dei canali del calcio (usati per l'angina, ipertensione), anticoagulanti e agenti fibrinolitici, contraccettivi orali, inibitori della proteasi, vitamina A e analoghi. Si ritiene che il meccanismo alla base di questa infiammazione gengivale sia la capacità dei metaboliti di questi farmaci di indurre la proliferazione dei fibroblasti. Uno squilibrio tra la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare porta all'accumulo di proteine immature nella matrice extracellulare, in particolare il collagene. Questo, a sua volta, si traduce in gengivite. (68)

Oltre a quanto già menzionato, vari fattori di rischio possono contribuire allo sviluppo della gengivite. Questi includono il fumo e la masticazione del tabacco, condizioni sistemiche, fattori genetici (fibromatosi gengivale ereditaria) e condizioni locali (secchezza delle fauci, denti affollati). (67)

## **1.4 Classificazione delle malattie parodontali**

La classificazione delle malattie parodontali del 1989 e quella europea semplificata del 1993 hanno ottenuto un'ampia accettazione e utilizzazione in tutto il mondo. Tuttavia, nel corso del tempo sono insorte critiche inerenti alle difficoltà riscontrate nell'applicazione delle classificazioni. Come osservato da Armitage, le problematiche sollevate riguardavano in gran parte l'enfasi posta sull'età di esordio e sui gradi di progressione della classificazione ritenuti inappropriati. L'esordio precoce implica che conosciamo quando la malattia è iniziata e la rapida progressione implica la conoscenza del grado di progressione che nella maggior parte dei casi non era disponibile avere; era stato inoltre notato che la componente gengivale della classificazione era assente. Queste preoccupazioni furono affrontate e discusse, fino a quando nel 1999 è stata fatta una revisione di tale classificazione dal Seminario internazionale per la classificazione delle malattie e condizioni parodontali, ciò ha comportato l'introduzione di una nuova categoria riservata alle malattie gengivali, classificate in 2 grandi categorie: placca-indotte e non placca-indotte. Le gengiviti indotte da placca possono essere direttamente riconducibili all'accumulo di placca e con la presenza o assenza di apporto di fattori che contribuiscono localmente, possono essere inoltre modificate da fattori sistemici, da farmaci o da malnutrizione. Le lesioni gengivali non indotte da placca possono essere causate da specifiche infezioni batteriche, fungine o virali, oppure si attribuisce a queste un'origine o causa di tipo genetico. (69)

La classificazione parodontale del 1999 è stata ampiamente usata per circa 20 anni. Durante questo periodo di tempo le tecnologie sempre più avanzate e le evidenze emergenti hanno fornito una migliore comprensione delle malattie parodontali e perimplantari, portando ad un aggiornamento della classificazione nel World Workshop del 2017.

È stata identificata la profondità di sondaggio (PD) come il primo parametro clinico per classificare il paziente, viene infatti considerato il PD sul sito peggiore e successivamente viene valutato il BoP eseguito su tutta la bocca, usato per determinare la presenza o assenza di infiammazione gengivale: se il PD peggiore risulta essere minore o uguale a 3mm e il FMBS maggiore o uguale al 10%, sarà necessario rilevare la perdita ossea radiografica (RBL) o la perdita di attacco clinico (CAL). In un caso senza RBL e CAL patologici, al paziente verrà diagnosticata una gengivite, se è presente perdita di osso



radiografica o perdita di attacco clinico oltre al fisiologico è necessario investigare sulla storia di trattamenti parodontali che ha ricevuto il paziente nel tempo per eseguire una diagnosi corretta: se il paziente è stato precedentemente trattato per malattie parodontali nei siti di interesse, allora con FMBS maggiore o uguale al 10% si avrà un caso di gengivite su un parodonto ridotto in un paziente con malattia parodontale stabilizzata; se invece non ha subito trattamenti, la diagnosi sarà di parodontite. In questa nuova classificazione, dunque, la salute parodontale è delineata da un PD inferiore o uguale a 3mm e un BoP minore del 10%, nel caso di PD non superiore a 4 mm ma comunque non sanguinante e un BoP minore del 10% si intende un quadro di salute su un parodonto ridotto con malattia parodontale stabilizzata(Figura 5).(70)

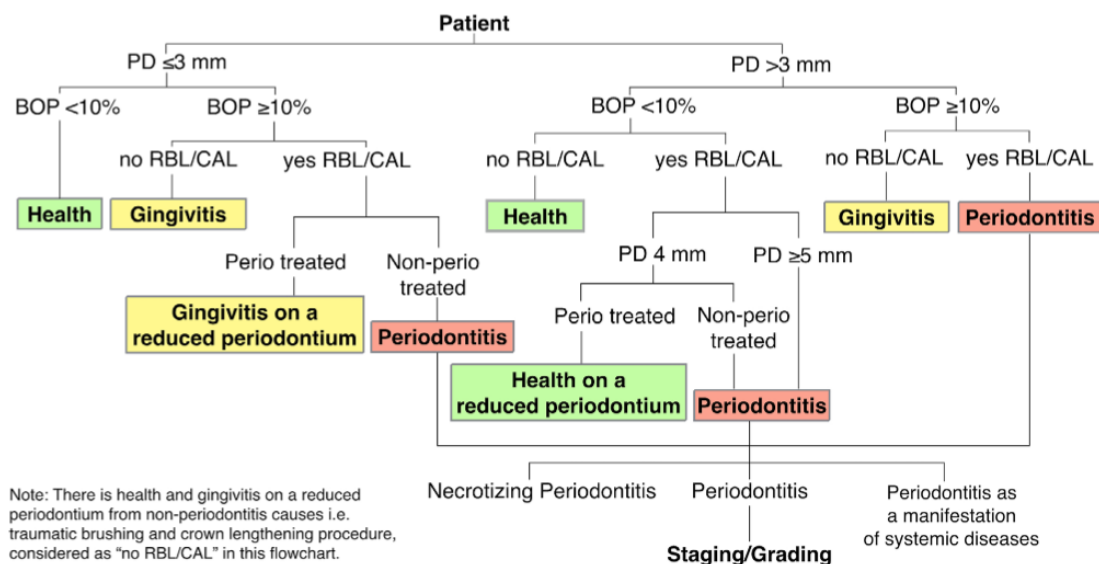


Figura 5: Flowchart di diagnosi parodontale. (71)

L'introduzione del concetto di salute clinica gengivale come diagnosi rappresenta un cambiamento di paradigma nella valutazione dei tessuti parodontali. A livello del paziente, consente di stabilire risultati terapeutici ben definiti, fungendo da obiettivo oggettivo per i medici che consente ai pazienti di contribuire alla pianificazione del trattamento e agli intervalli di richiamo. A livello della popolazione, consente la sorveglianza dello stato parodontale e sia per i pazienti con parodontite che per quelli senza, tale endpoint è fondamentale quando si progettano e implementano percorsi di cura e prevenzione personalizzati. Dunque, il BoP espresso in percentuale fornisce una panoramica oggettiva dell'estensione dell'infiammazione parodontale, è un parametro

primario sia come definizione di soglia per la gengivite sia come indicatore chiave di stabilità nel caso di paziente con parodontite. (72)

Dalla più recente classificazione ovvero del 2017, si possono distinguere 2 grandi tipologie di gengiviti: quelle indotte da placca e quelle non indotte da placca: le prime presentano l'accumulo di placca batterica come principale fattore eziologico, visto che contiene numerosi batteri che possono causare infiammazione a livello del tessuto gengivale, possono essere infatti associate solamente alla presenza di biofilm batterico, oppure alla presenza di placca mediate da fattori di rischio locali o sistemici oppure presenza di placca batterica con contemporanea presenza di ipertrofia gengivale dovuta da farmaci. Le gengiviti non indotte da placca batterica sono invece associate ad altre cause che non prevedono l'accumulo di biofilm come fattore influente nell'insorgenza della gengivite, sono infatti associate a disordini genetici, infezioni specifiche, particolari condizioni infiammatorie ed immunitarie del soggetto, processi reattivi, neoplasie, associate a malattie nutrizionali, endocrine o metaboliche, lesioni traumatiche e pigmentazioni gengivali. (43)

La gengivite, se identificata e trattata, può essere facilmente risolta in quanto la condizione è reversibile e i tessuti alterati possono tornare alle rispettive condizioni di salute dopo la rimozione del biofilm dentale. Se la gengivite viene trascurata o viene trattata senza efficacia e progredisce verso uno stato di parodontite, si verificherà perdita di attacco clinico e perdita ossea radiografica che nel peggiore dei casi può comportare la perdita dell'elemento dentario. (43)

## **1.5 Trattamento**

L'obiettivo principale del trattamento della gengivite è ridurre l'infiammazione. Ciò si ottiene con l'uso di diversi strumenti per rimuovere i depositi di placca dentale. (73)

La gengivite, nelle sue fasi iniziali, può essere facilmente gestita se il paziente inizia a seguire il protocollo di igiene orale, che include uno spazzolamento regolare dei denti con una tecnica appropriata e l'igiene interprossimale, tramite l'uso di filo interdentale o di spazzolini interprossimali. La rimozione della placca è anche ottenuta professionalmente attraverso il trattamento tramite levigatura delle superfici radicolari in base alla gravità della condizione. (67)

Se si tratta di una ipertrofia gengivale indotta da farmaci, il medico può cambiare il farmaco per migliorare l'esito del trattamento della condizione. Se è dovuto a carenza nutrizionale, possono essere prescritti integratori. I farmaci sotto forma di collutorio antisettico che contiene clorexidina possono anche essere prescritti in combinazione con la rimozione meccanica della placca. È stato suggerito che l'uso di collutori alla clorexidina in aggiunta al consueto spazzolino da denti e alla pulizia interprossimale porta ad una significativa diminuzione dell'accumulo di biofilm dentale; la concentrazione del risciacquo con clorexidina non influisce sulla sua efficacia. (7)

Ci sono studi sull'effetto delle piante medicinali o a base di erbe sulla gestione della gengivite. Il meccanismo d'azione di queste piante sulla gengivite è dovuto alla loro proprietà antinfiammatoria, tali piante medicinali includono melograno, tè e camomilla. I flavonoidi e i tannini presenti in queste piante sono potenti sostanze fitochimiche antinfiammatorie e astringenti. Pertanto, possono risolvere sia il sanguinamento gengivale che l'infiammazione. (74)

Alcuni studi hanno dimostrato che esiste un effetto sinergico quando i collutori a base di erbe vengono prescritti insieme alle procedure meccaniche convenzionali di rimozione della placca. (75)

Di fondamentale importanza, quindi, è un'ottimale educazione del paziente, il quale deve essere istruito sull'importanza di mantenere una buona igiene orale, che può prevenire la formazione di placca e, quindi, gengivite. Deve essere insegnata una corretta tecnica di spazzolamento in base alle esigenze individuali, alla frequenza di spazzolatura e all'uso di presidi domiciliari per l'igiene interprossimale. Inoltre, va sottolineata l'importanza di visite dentistiche regolari. Infine, può essere consigliato anche l'uso del collutorio. (76,77)

## **CAPITOLO 2: I COLLUTORI**

Una corretta igiene orale che preveda un corretto spazzolamento almeno due volte al giorno, l'uso del filo interdentale e/o di spazzolini interdentali, è alla base del mantenimento della salute del cavo orale. Tuttavia, esistono ulteriori prodotti coadiuvanti per l'igiene orale in grado di potenziare l'efficacia dell'igiene orale domiciliare come irrigatori, raschietti per la lingua e collutori.

I collutori sono composizioni liquide e acquose destinate principalmente a prevenire, alleviare e curare determinate condizioni orali e aiutano a mantenere la salute orale (ad esempio possono essere utilizzati in caso di lesioni cariose, erosione dentale, alitosi, gengivite, parodontite, mucosite). Costituiscono un elemento adiuvante per l'igiene orale molto popolare la cui composizione varia in base allo scopo di utilizzo ed essa è in continua evoluzione. Esistono due tipologie principali di applicazione del collutorio: preventiva e terapeutica. Un singolo prodotto può avere una doppia funzione: le sostanze antiplacca prevengono così come supportano il trattamento delle malattie parodontali. Questo non è strettamente correlato alla concentrazione di principi attivi riscontrata nei collutori, ma allo stato di salute attuale e alla sua durata di utilizzo: infatti nella sfera della prevenzione è necessario un loro uso a lungo termine, nel campo della terapia solitamente è sufficiente un uso a breve termine.

Un'altra funzione dei collutori è quella di fornire sollievo in alcune situazioni, nella gestione preoperatoria e postoperatoria. I collutori sono oggetto di studio della ricerca odontoiatrica da molto tempo, in quanto le composizioni vengono continuamente modificate e innovate nel campo della prevenzione e terapia delle malattie orali. Dunque, questi prodotti hanno un ruolo fondamentale dal punto di vista chimico nel processo di rimozione della placca, tuttavia va sottolineato come essi da soli non possono sostituire le manovre di rimozione meccanica. Infatti, se usati singolarmente, i collutori esplicano la loro azione a livello sopragengivale e possono non raggiungere quindi la zona subgengivale in assenza di patologia tissutale. Quindi, l'approccio più efficace per la rimozione della placca prevede un uso combinato di tecniche di spazzolamento manuali/meccaniche e azione chimica. La pulizia meccanica riduce la massa della placca, rendendo la placca residua irregolare e disordinata, dunque facilmente eliminabile dall'apporto chimico fornito dai collutori. (78,79)

## 2.1 Tipologie di collutori

I collutori possono essere classificati in 3 tipologie principali: antisettici, inibitori di placca e preventivi. (80)

### 2.2.1 Collutori antisettici

"Biocida" è un termine generale che descrive un agente chimico, di solito ampio spettro, che inattiva i microrganismi. Gli antisettici sono biocidi o prodotti che distruggono o inibiscono la crescita di microrganismi in o su tessuti viventi agendo sullo strato più esterno delle cellule microbiche provocando un effetto significativo sulla loro suscettibilità. (81)

I collutori contenenti clorexidina con una concentrazione pari a 0.2% sono uno degli antisettici più prescritti nell'igiene orale, considerati da tempo come il gold standard tra i collutori antisettici locali. Essi agiscono su batteri, spore e funghi con un'azione ad ampio spettro che aumenta la possibilità di avere benefici per la salute del cavo orale del paziente nei confronti di malattie orali, rispetto ad altri collutori meno efficaci. Inoltre, i collutori antisettici vengono raccomandati a pazienti ospedalizzati in reparti di terapia intensiva per prevenire la polmonite nosocomiale o associata a ventilazione. (82,83)

### 2.2.2 Inibitori di placca

La placca è un biofilm formato da batteri colonizzatori. I collutori che inibiscono la placca comprendono una grande varietà di ingredienti attivi, che vanno dagli antimicrobici (come il cetilperidinio cloruro) e agenti che impediscono ai batteri di aderire alle superfici dentali (come il delmopinolo cloridato) agli oli essenziali (ad esempio timolo, eucaliptolo e mentolo insieme al salicilato di metile). I benefici possono estendersi ad effetti preventivi ed estetici, tuttavia i principi attivi contenuti in questa tipologia di collutori esercitano effetti sul biofilm della placca dentale nei diversi stadi di colonizzazione batterica, aiutando così a controllare l'insorgenza e la progressione delle malattie gengivali. (80)

### 2.2.3 Preventivi

Tra i collutori con effetto preventivo primario, i maggiormente utilizzati sono quelli contenenti fluoro principalmente utilizzati per prevenire le carie e in specifici casi favorire la regressione delle lesioni precoci del processo carioso. (80)

I collutori al fluoro sono stati ampiamente studiati ed utilizzati per prevenire la carie dentale soprattutto nei bambini, il composto del fluoro più comunemente usato nel collutorio è il fluoruro di sodio. Sono infatti raccomandati per quella categoria di pazienti classificati come ad alto rischio di insorgenza di carie, sono inclusi in questa categoria quegli individui che hanno una dieta costituita da un elevato consumo giornaliero di zuccheri, coloro che sono affetti da xerostomia e i portatori di apparecchi ortodontici poiché la presenza di un apparecchio fisso può compromettere la capacità di mantenere un'igiene orale ottimale, ci sono delle prove che documentano l'efficacia dell'applicazione quotidiana di collutorio al fluoro sulla riduzione del rischio di insorgenza di carie durante un trattamento ortodontico con apparecchio fisso. (80,84)

Per quanto riguarda la xerostomia, insieme all'ipofunzione delle ghiandole salivari costituiscono i problemi più frequenti nella cavità orale del paziente anziano e le percentuali di successo di un eventuale trattamento alla base di saliva artificiale e stimolanti salivari (contenenti acido malico che va a stimolare i recettori delle ghiandole salivari, inducendo la ripresa della secrezione e al contempo un aumento del flusso salivare) sono basse: i pazienti che soffrono di secchezza delle fauci hanno dunque bisogno di misure preventive nei confronti delle sue dirette conseguenze quali carie dentali e malattie parodontali, per le quali sono necessari collutori preventivi al fluoro o antiplacca. (85,86)

Collutori a base di clorexidina, oli essenziali e cloruro di cetilpiridinio sono preventivi per la gengivite, la loro efficacia è intesa come l'impatto dell'uso del collutorio sulla crescita della placca e sulla gravità della gengivite nei periodi di utilizzo clinicamente rilevanti, ovvero il tempo che intercorre tra un'ispezione orale professionale alla baseline, prima dell'inizio della somministrazione e l'ultima ispezione orale professionale. (87) I principi attivi che sono alla base di questi collutori verranno analizzati nel seguente sottocapitolo.

## 2.2 Principi attivi

Da integrare al controllo meccanico della placca sono incorporati vari agenti antimicrobici che vanno ad agire dal punto di vista chimico per il controllo della placca, inteso come inibizione della crescita di biofilm in particolar modo in quelle aree della cavità orale difficilmente raggiungibili con lo spazzolino; tra questi rientrano i collutori, un loro uso corretto ne fa dei mezzi chiave nella prevenzione delle malattie parodontali. (88)

### 2.2.1 Clorexidina

La clorexidina è l'agente antiplacca e antinfiammatorio più studiato ed efficace, considerato come gold standard per il controllo della placca; è un antisettico ad ampio spettro efficace contro batteri gram + e gram -, lieviti e virus. È una molecola cationica (Figura 6) che si va a legare in modo non specifico ai fosfolipidi di membrana dei batteri carichi negativamente. Può svolgere determinate azioni a seconda della sua concentrazione: ha un potere batteriostatico a basse concentrazioni (0.02-0.06%) e un effetto battericida ad alti livelli (0.12-0.20%), effetto battericida (Figura 7) che può essere sia immediato che tardivo. La clorexidina si va a legare alla mucosa orale determinando così un effetto lento e prolungato. (88)

Vengono normalmente prescritti collutori alla clorexidina per essere utilizzati in quantità di 10-15ml per circa 30 secondi, 2 volte al giorno, la durata di somministrazione può variare tra 2 settimane e 1 mese, è bene usarli 5 minuti dopo aver trattato la cavità orale con manovre di igiene orale manuali o meccaniche, poiché qualsiasi residuo di dentifricio rimanente nella cavità orale rimasto 5 minuti o più dallo spazzolamento, non influirà negativamente sull'azione della clorexidina. (80,89)

Per l'uso orale, la clorexidina è disponibile in diverse formulazioni, si può trovare contenente alcol o soluzione analcolica. Il collutorio con clorexidina 0.2% tende ad essere raccomandato per un intensivo controllo di placca nel breve periodo, mentre quello con concentrazione 0.06% è consigliato per la detersione quotidiana, può anche essere prescritta una soluzione contenente 0.12% dell'antisettico. Questo prodotto ha concentrazione neutra con un range di pH tra 5-7, consigliato nelle sue varie concentrazioni solo per somministrazione topica e mai sistemica. Dopo un singolo risciacquo, il 30% può rimanere nella saliva fino a 5 ore mentre fino a 12 ore per la mucosa orale, con livelli plasmatici non rilevabili; questo perché la clorexidina viene

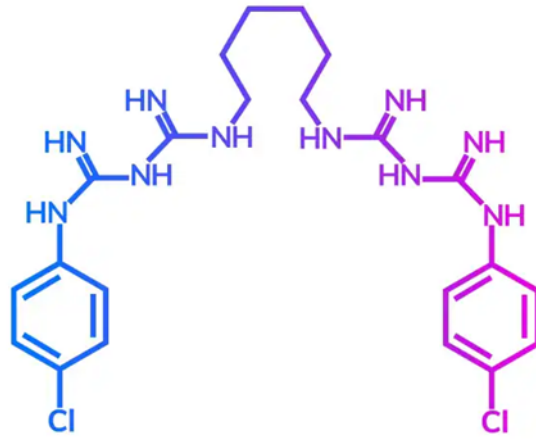
scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale. È generalmente considerato sicuro per un uso orale ma sono comunque stati segnalati degli effetti collaterali e complicazioni. (89)

I collutori alla clorexidina sono stati ampiamente utilizzati negli ultimi quattro decenni in campo odontoiatrico per il trattamento delle malattie orali e per la riduzione della formazione della placca, grazie ai suoi effetti antimicrobici contro i patogeni orali. (90) Tuttavia, associati a questa tipologia di collutorio sono associati numerosi effetti collaterali che ne evidenziano i limiti: come riporta lo studio di Mahmoud J et al, la clorexidina oltre ai suoi effetti benefici dovuti alle sue proprietà chimiche potrebbe riportare degli effetti collaterali anche a livello delle cellule epiteliali della bocca, come la pigmentazione dell'elemento dentario e la desquamazione della mucosa orale. (91)

Un altro studio pubblicato da McCoy LC et al. afferma come gli eventi avversi sono comuni tra i soggetti che utilizzano collutori a base di clorexidina. La maggior parte degli eventi avversi sono il cambiamento del gusto e della colorazione, che si risolvono facilmente interrompendo l'uso del collutorio da parte dei soggetti; tuttavia, non sono stati segnalati eventi avversi gravi. (92)

Poppo F et al. afferma che il collutorio alla clorexidina può avere effetti collaterali anche a basse concentrazioni che rientrano tra il 0.06% e 0.20% nell'intervallo terapeutico, nello specifico durante 21 giorni di utilizzo del collutorio a base di clorexidina i pazienti hanno autosegnalato degli effetti collaterali come alterazione del gusto, intorpidimento della bocca e della lingua, dolore della bocca e della lingua, xerostomia ed alterazione soggettiva del colore. Sebbene la “perdita del gusto” e “l'intorpidimento” erano significativamente più frequenti con 0.12% e 0.20% rispetto allo 0.06% per cui non sono stati riscontrati effetti gravi, come erosione e ulcerazione della mucosa orale. Alcune degli effetti collaterali più frequenti del collutorio e il gel comprendeva anche xerostomia, ipogeusia e scolorimento della lingua; così come tartaro e colorazione estrinseca dei denti nell'uso a lungo termine. Mentre gli effetti avversi meno comuni includono gonfiore della ghiandola parotide, parestesia orale, glossodinia, e desquamazione della mucosa orale. Tuttavia, la colorazione dei denti è l'effetto collaterale numero uno che scoraggia i pazienti dall'utilizzare la clorexidina. (89,93,94) Per questo, sono state proposte alternative a questi collutori a base di erbe che mirano ad essere un valido sostituto ai collutori a base di clorexidina.





chlorhexidine

Figura 6: struttura chimica della molecola di clorexidina. [3]

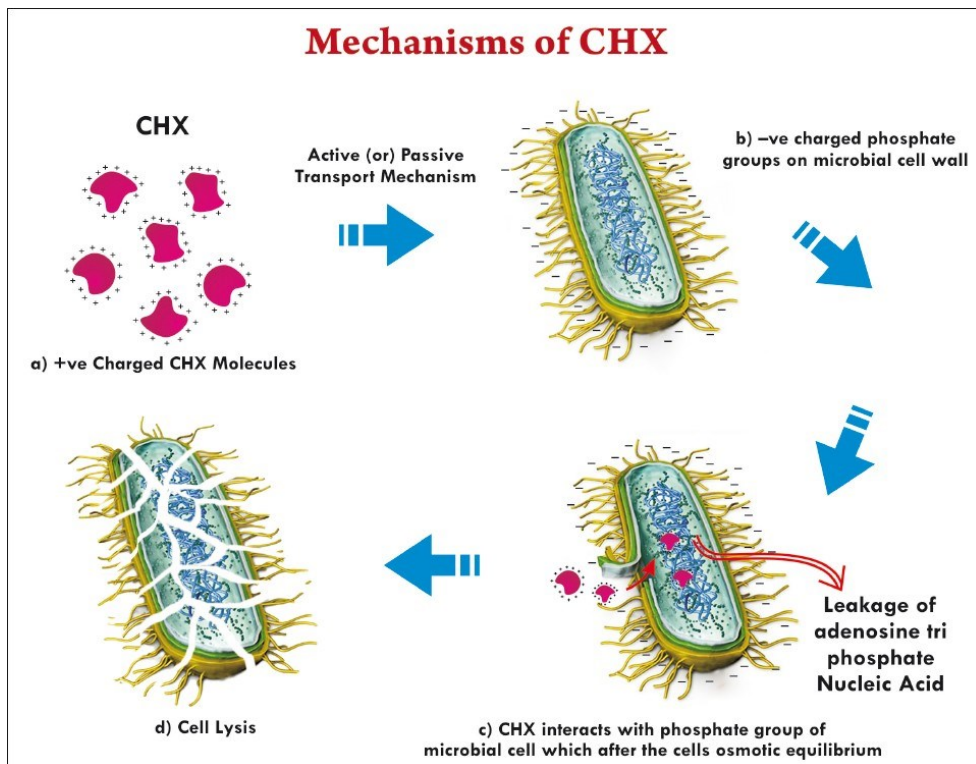


Figura 7: meccanismo d'azione della clorexidina. [4]

### 2.2.2 Cloruro di cetilpiridinio

Il cloruro di cetilpiridinio (CPC) è un composto cationico di ammonio quaternario con un'attività antimicrobica ad ampio spettro, è stato impiegato come agente antisettico per l'igiene orale da 50 anni ed ha un'azione sia battericida che batteriostatica, uccidendo rapidamente i gram positivi e in particolare i lieviti, ma produce anche dei sostanziali effetti antivirali contro determinate tipologie di virus. L'effetto antiplacca dato dal CPC deriva dalla componente cationica che si lega facilmente alle superfici batteriche cariche negativamente e alle proteine dei tessuti intraorali, inibendo la crescita cellulare e provocando morte cellulare interagendo con la membrana e causando così la fuoriuscita delle varie componenti cellulari. Quando combinato con lo spazzolamento, l'effetto del collutorio contenente CPC vede una piccola ma significativa aggiunta di riduzione della placca e infiammazione gengivale. Pur avendo minore efficacia della clorexidina, un loro uso combinato è stato visto essere positivo nel ridurre gli eventi avversi tipici della clorexidina e nell'aumentare l'attività antimicrobica di quest'ultima. Il collutorio al CPC possiede dunque decisamente meno effetti collaterali rispetto alla clorexidina ed è anche noto per essere usato durante la gravidanza per la sua sicurezza ed efficacia nel ridurre la gravità delle malattie parodontali ed il rischio di parto pretermine nelle pazienti gravide. (88)

Uno studio clinico randomizzato in cieco ha concluso che il collutorio contenente 0.075% di CPC e lo 0.28% di lattato zinco con lo 0.05% di fluoruro di sodio in una base alcolica ha fornito significativamente maggiori riduzioni di PI, PI interprossimale, gengiviti, severità delle gengiviti e GI interprossimale dopo 4 e 6 settimane di utilizzo del prodotto rispetto al collutorio di controllo negativo e a un collutorio con CPC allo 0.07% e fluoruro di sodio allo 0.05%. (95)

### 2.2.3 Fluoruri

I fluoruri vengono principalmente utilizzati per ridurre la prevalenza delle carie e per migliorare ed incentivare la remineralizzazione dello smalto (Figura 8): gli effetti antibatterici e cariostatici dei collutori contenenti fluoruri sono stati ampiamente riconosciuti ed accettati e il loro uso diffuso è stato attribuito al declino dell'incidenza della carie dentale soprattutto nei paesi occidentali. Queste molecole agiscono

principalmente favorendo la formazione di cristalli di fluoridrossiapatite che presentano una maggiore resistenza agli acidi organici rispetto alla naturale idrossiapatite presente nello smalto degli elementi dentari, ha inoltre anche dimostrato di ridurre la produzione di acidi organici da parte dei batteri cariogeni come ad esempio lo *Streptococcus mutans*. (88)

Composti basici organici ed inorganici del fluoro, contenuti in dei prodotti per la profilassi delle malattie del cavo orale, sono monofluorofosfato di sodio ( $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ ), fluoruro di sodio ( $\text{NaF}$ ), fluoruro amminico ( $\text{AmF}$ ), fluoruro di alluminio ( $\text{AlF}_3$ ) e fluoruro stannoso ( $\text{SnF}_2$ ). I collutori contenenti composti del fluoro sono divisi in gruppi, a seconda della concentrazione di ioni fluoro: soluzioni di fluoruro di sodio allo 0.05% possono essere usate quotidianamente mentre per le soluzioni di  $\text{NaF}$  allo 0.20% è consigliata una somministrazione settimanale o quindicinale. I collutori contenenti fluoro usati oggi nel campo dell'odontoiatria possono essere suddivisi in tre categorie principali: collutori terapeutici (acquistabili al banco o prescritti dal medico), collutori cosmetici (la cui azione mira principalmente al raggiungimento della sensazione di freschezza orale) e collutori che possiamo identificare come una combinazione dei due tipi appena descritti. (96)

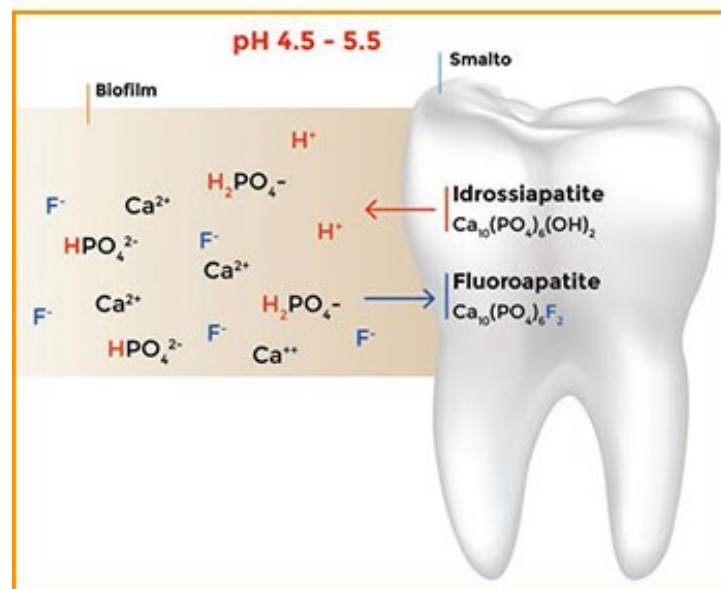


Figura 8: la remineralizzazione dei tessuti duri dei denti. [5]

#### 2.2.4 Cloruro stannoso

Il cloruro stannoso è un sale aggiunto a dentifrici e collutori per il suo significativo effetto contro l'erosione dello smalto e della dentina, i suoi effetti antierosivi sono stati dimostrati *in vivo*, *in situ* e *in vitro*; è anche considerato un agente antisettico e questo suo effetto fu scoperto per la prima volta da Miller nel 1884. (88,97)

#### 2.2.5 Zinco

Lo zinco è un oligoelemento essenziale che si trova in tutto il corpo, nei tessuti muscolare, osseo e cutaneo, ma anche nella saliva, denti e placca dentale. (98–100) Lo zinco è incluso in prodotti per l'igiene orale per controllare la placca, ridurre i cattivi odori e per inibire la formazione di tartaro; ha una buona sostanzialità orale e può persistere per molte ore nella placca e nella saliva in seguito all'uso di collutori e dentifrici che lo contengono. Sebbene basse concentrazioni di zinco possano sia ridurre la demineralizzazione dello smalto sia modificare la sua remineralizzazione, durante alcuni studi clinici su carie l'aggiunta di zinco ai dentifrici al fluoro non ha influenzato la loro capacità di ridurre l'instaurarsi del processo carioso. (100)

Inoltre, presenta un'attività antibatterica ad ampio spettro ed agisce principalmente sul citoplasma e gli enzimi glicolitici delle cellule batteriche, impedendo di fatto la glicolisi; questa azione dipende dal tipo di batterio e dal pH salivare presente, l'inibizione è infatti massima a pH 7 come osservato con lo *Streptococcus salivarius* e *Streptococcus sobrinus*. (101–103)

#### 2.2.6 Erbe

Negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'uso di erbe ed estratti vegetali nei dentifrici e collutori. L'emergenza di agenti patogeni multiresistenti e la necessità di alternative economiche, sicure ed efficaci hanno portato all'aumento dell'uso di prodotti naturali, sostanze fitochimiche derivate dalle piante nei prodotti per l'igiene orale. Aloe, curcumina, olio di eucalipto, liquirizia, neem e olio dell'albero del tè sono alcune delle erbe e dei prodotti vegetali comunemente utilizzati studiato per l'utilizzo in dentifrici e collutori. (88)

L'uso della medicina "erboristica" ha suscitato interesse e ha portato all'emergere di terapie complementari e alternative nella promozione sanitaria in molte regioni del

mondo grazie alla maggiore consapevolezza delle tradizioni mediche indigene. I composti erboristici vengono utilizzati da tempo nei prodotti per l'igiene orale, più comunemente nelle nazioni dell'Asia meridionale, per aiutare le persone con gengivite a migliorare la propria igiene orale. (104) Rispetto al collutorio alla clorexidina, il collutorio alle erbe si è rivelato altrettanto efficace nel ridurre la placca e la gengivite potente agente antimicrobico (104,105)

Può agire come un buon sostituto a base di erbe in quanto supera gli effetti collaterali come ipersensibilità immediata, tossicità e colorazione dei denti. In uno studio di Kamath et al. (106), il collutorio di aloe vera è stato confrontato con il collutorio alla clorexidina, ed è stato trovato per essere ugualmente efficace come clorexidina.

Lo studio condotto da Bhat et al. ha dimostrato il potenziale di prevenzione della placca dei collutori a base di erbe, che includono ingredienti come *Salvadora persica*, *Piper betle*, *Billerica* ed *Elettaria cardamomum*. *Salvadora persica* è una pianta della famiglia delle *Salvadoraceae* usata da secoli come uno spazzolino da denti naturale, localmente chiamato "*Miswak*", ha dimostrato di essere un efficiente agente antiplacca. (105)

## **CAPITOLO 3: PARTE SPERIMENTALE**

### **3.1 Obiettivi dello studio**

Oggi sul mercato in tutto il mondo sono disponibili numerosi colluttori. Molti di questi colluttori non sono stati testati adeguatamente e mancano informazioni su quando e come utilizzare questi agenti per ottenere il massimo beneficio. (107) La clorexidina digluconato è stata utilizzata maggiormente come agente antiplacca rispetto ad altri ed è considerata la soluzione gold standard. Tuttavia, a causa dei suoi effetti collaterali, la sua accettazione da parte dei pazienti può essere limitata, soprattutto quando è consigliato un periodo di utilizzo più lungo. (108)

Al giorno d'oggi, la maggior parte delle persone sceglie prodotti erboristici naturali per la prevenzione o il trattamento delle malattie. Essendo le piante una fonte abbondante hanno un largo impiego anche in varie formulazioni farmacologiche. (109)

Pertanto, lo studio sperimentale condotto per questa Tesi di Laurea si pone di valutare, attraverso una revisione della recente letteratura, l'efficacia dei colluttori naturali sulla salute parodontale attraverso lo studio dei trial clinici randomizzati per valutare se possano essere ritenuti prodotti che apportino benefici alla salute orale, uguali o maggiori al gold standard, con effetti collaterali minimi e/o assenti.

### **3.2 Materiali e Metodi**

Per questo studio, è stata fatta una ricerca bibliografica sui database PubMed, Scopus e Webofscience riguardante studi clinici controllati randomizzati (RCT), pubblicati dal 1 gennaio 2013 fino al 31 agosto 2023, in lingua inglese. Le parole chiave usate per questa ricerca sono le seguenti: “Herbal mouthwash”, “Herbal Mouthrinse”, “Randomized controlled trial”.

Sono stati inclusi solamente gli articoli che, a seguito di un'accurata analisi di titolo, abstract, corrispondessero ai criteri di inclusione di questa ricerca, ovvero: misurazione di indici clinici di sanguinamento e placca, buono stato di salute generale del paziente, studi clinici randomizzati, lingua inglese. Sono stati esclusi articoli non full-text, abstract, poster, editoriali e commenti, non in lingua inglese, studi su pazienti con malattie sistemiche o altre patologie associate, studi non focalizzati sullo scopo dell'indagine.

Dopo tale procedura, sono stati eliminati eventuali duplicati. Gli articoli sono stati poi catalogati con tabelle EXCEL (Microsoft Corporation), riassumendo i seguenti dati: tipo

di studio, dimensione campionaria, età dei pazienti, condizioni di salute generale e orale dei pazienti, numero di gruppi/colluttori testati, tempo di somministrazione, tipo di indice di placca e sanguinamento usato con relative misurazioni alla baseline, finali e la loro differenza, riportando infine per ogni studio le rispettive conclusioni generali e specifiche, derivanti dall'analisi della variazione degli indici di placca e/o di sanguinamento dei vari gruppi presi in analisi.

### 3.3 Risultati

La strategia di ricerca ha inizialmente prodotto 126 articoli: l'esame dei titoli e degli abstract ha ridotto il numero di articoli a 48, in base ai criteri di inclusione ed esclusione. Un articolo è stato escluso per l'indisponibilità del full text, mentre un altro è stato escluso per la mancata indicazione della concentrazione della molecola di clorexidina nel gruppo di controllo positivo. In totale, 46 RCT sono stati inclusi nella revisione; una sintesi di questo processo di selezione è consultabile nella Figura 9.

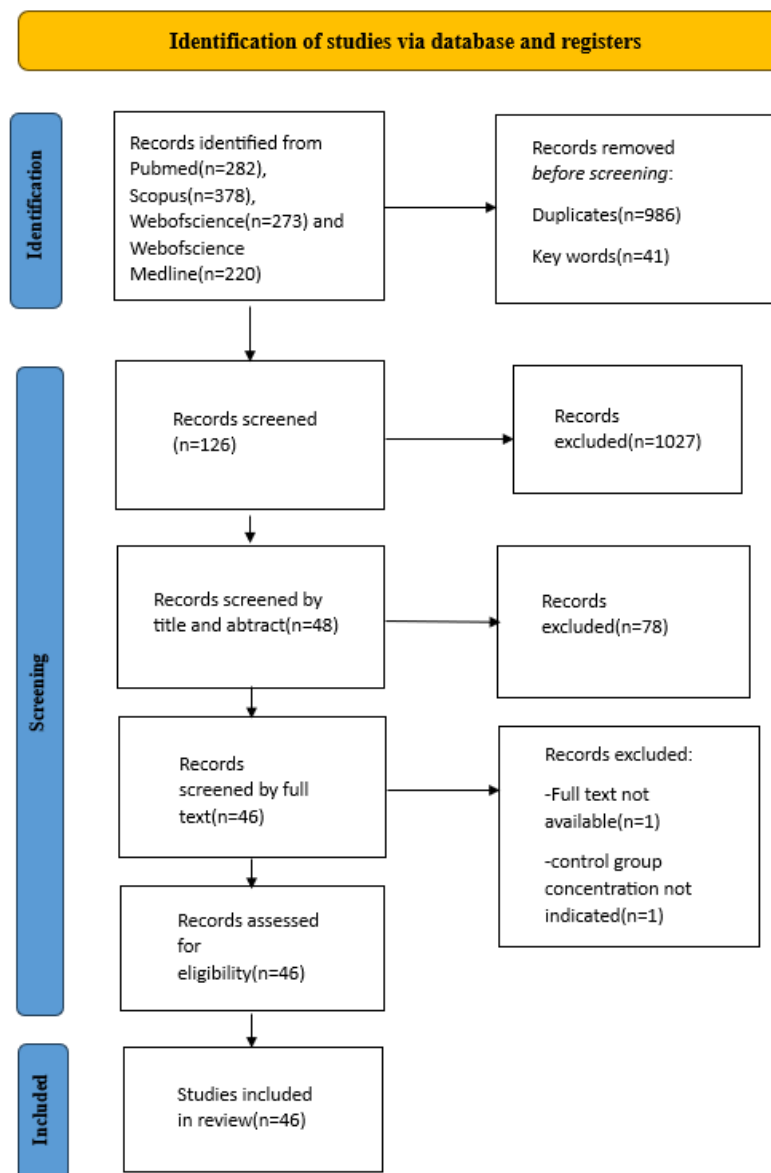


Figura 9: diagramma di flusso che illustra la metodologia dello studio.



L'eterogeneità clinica è stata osservata negli ingredienti vegetali presenti nei collutori dei vari RCT presi in analisi. Generalmente gli studi hanno mostrato una significativa riduzione dei 2 indici parodontali sia nel gruppo a base di erbe sia nel gruppo di controllo positivo, ma la differenza nei punteggi del PI e del GI tra i gruppi a base di erbe e non a base di erbe è risultata quasi sempre insignificante.

Ingredienti a base di erbe come ad esempio *Triphala*, *Aloe vera* e gruppi polierboristici come *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* e *Calendula officinalis* sono risultati ugualmente efficaci rispetto alle controparti non erboristiche.

*Triphala* è un noto antico preparato ayurvedico indiano in polvere ed è stato tradizionalmente usato come lassativo nella stitichezza cronica, indigestione, ipertensione, riduzione del colesterolo sierico, scarsa funzionalità epatica e colite ulcerosa. È inoltre considerato un medicinale tradizionale ayurvedico a base di frutti di tre alberi medicinali: *Amalaki* (*Emblica officinalis*); *Bibhitaki* (*Terminalia belerica*); *Haritaki* (*T. chebula*). Ha proprietà antibatteriche e antisetliche e azione antinfiammatoria: la sua efficacia si basa sulla scoperta che esso ha un forte effetto inibitorio sulla metalloproteinasi della matrice polimorfonucleata di tipo leucocitario, che svolge un ruolo importante nella distruzione del tessuto parodontale, suggerendo così l'efficacia di questo estratto nel trattamento delle malattie parodontali.

*Triphala* è disponibile in una forma di polvere finemente setacciata chiamata churna. La forma churna ha una durata di conservazione di 6 mesi. (48,110,111)

Le foglie di *Aloe vera* contengono proprietà antibatteriche, in particolare contro lo *Streptococcus mutans*, a concentrazioni di (20%), (50%) e (100%), ogni concentrazione dell'estratto di *Aloe vera* ha un diverso effetto inibitorio su di esso e l'effetto inibitorio risultante è maggiore quando vengono utilizzate concentrazioni più elevate.

L'*Aloe vera* inibisce le metalloproteinasi della matrice granulocitaria stimolata (MMPs) inibendo le vie della ciclo-ossigenasi e della lipo-ossigenasi; l'efficacia anti-gengivite dell'*aloe vera* dipende principalmente dalle sue proprietà antinfiammatorie, mentre l'azione della clorexidina nel ridurre l'infiammazione gengivale dipende principalmente dai suoi effetti antiplacca.

Si potrebbe constatare che la causa della diminuzione dell'inflammazione gengivale e del sanguinamento quando si applica l'*Aloe vera* è attribuita alle sostanze antinfiammatorie come la bradichinasi e la peptidasi contenute in essa, che contribuiscono ad alleviare i segni di gengivite come il sanguinamento gengivale. (106,112–115)

Lo zenzero (*Zingiber officinale*) è un'altra pianta medicinale che può ridurre la biosintesi delle prostaglandine ed esercitare effetti inibitori contro la crescita batterica parodontale, contiene infatti composti fenolici come gingerolo e shogaolo, idrocarburi e oleoresine; questi composti contribuiscono alle sue proprietà antinfiammatorie, antibatteriche ed antiossidanti e aiutano a combattere i microrganismi orali patogeni, prevenendo così le malattie del cavo orale. (116)

Recenti studi farmacologici hanno dimostrato che l'estratto di rosmarino (*Rosmarinus Officinalis L.*) ha proprietà antibatteriche e antiossidanti e può migliorare la guarigione delle ulcere della bocca e delle gengive sanguinanti, mentre diversi studi precedenti hanno dimostrato le proprietà antinfiammatorie della calendula (*Calendula officinalis*). (116)

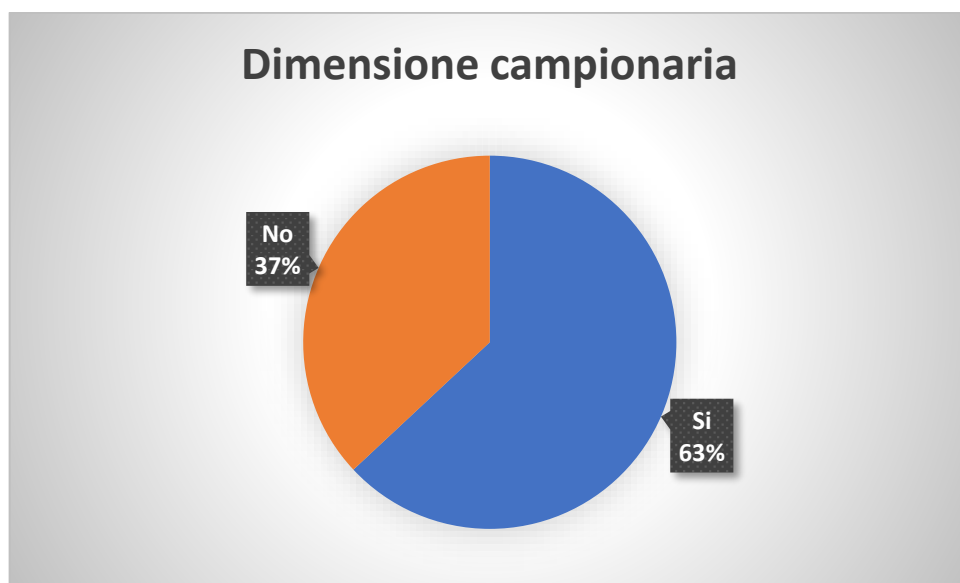
La camomilla è stata usata per secoli per trattare varie malattie infiammatorie del tratto gastrointestinale, delle mucose e della pelle, in quanto ha proprietà analgesiche, antiossidanti, antiparassitarie, antitumorali e immunoregolatorie; nello studio di Batista et al. (117) il collutorio a base di erbe contenente un estratto di camomilla ha ridotto il GI, mostrando risultati statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ) nei diversi periodi di valutazione (0, 7 e 15 giorni).

La letteratura indica *P. granatum* (melograno) come una pianta con un grande potenziale per prevenire e combattere varie malattie, evidenziando le sue proprietà antinfiammatorie e antimicrobiche. Presenta proprietà antibatteriche, antimicotiche, antiossidanti, anticancerogene e antinfiammatorie. Ha proprietà che potrebbero ridurre la possibilità di gengivite e migliorare la salute orale generale. (117,118)

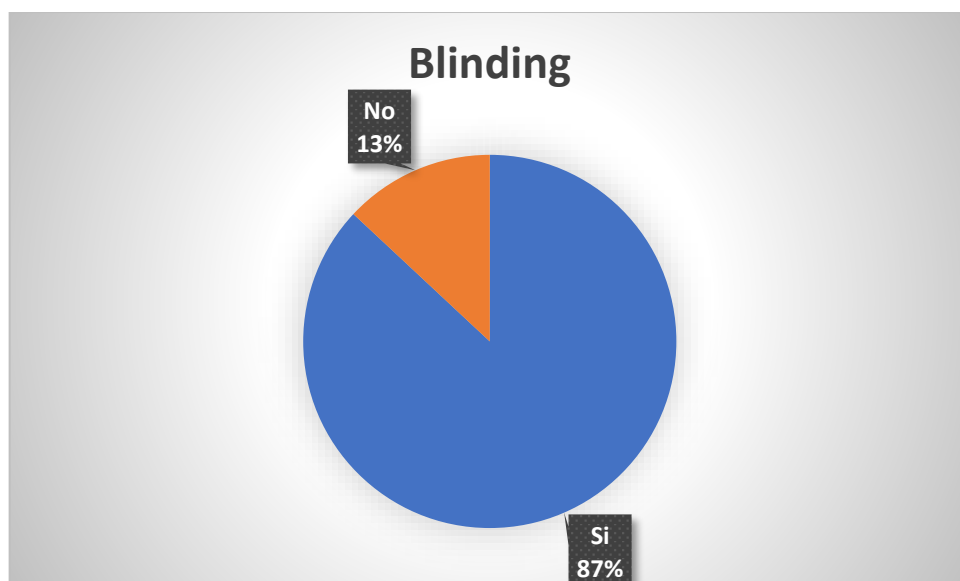
L'olio di citronella ha un'abbondanza di usi medicinali come antimicotico, antibatterico, antisettico, antiossidante, analgesico, antipiretico, antinfiammatorio, astringente, carminativo e le sue comprovate proprietà antifungine e antibatteriche unite alla sua efficacia possono essere equiparate a quelle della penicillina. Ha mostrato effetti collaterali minimi; si può inoltre attribuire che diversi costituenti dell'olio di citronella, tra cui citrale, citronello, D-limonene, geraniolo e linalolo hanno un'attività antibiofilm: penetrando tra le catene aciliche grasse che compongono i doppi strati lipidici della

membrana, i terpeni presenti nell'olio di citronella alterano la permeabilità cellulare e la fluidità della membrana, interrompendo l'impacchettamento lipidico. I cambiamenti superficiali e morfologici sono stati causati da questi fenomeni riducendo così la capacità dei patogeni orali di aderire alla superficie del dente. (119,120)

In 17 dei 46 articoli presi in analisi (45,106,110,115–117,119,121–130) non è stata calcolata la dimensione campionaria (sample-size calculation), mentre solamente 6 trial clinici randomizzati (112,130–134) non sono stati eseguiti in doppio cieco (no blinding): entrambi questi dati sono rappresentati rispettivamente nella Figura 10 e Figura 11.



**Figura 10:** pie chart che identifica la quantità degli studi analizzati in cui è stata calcolata la dimensione campionaria.



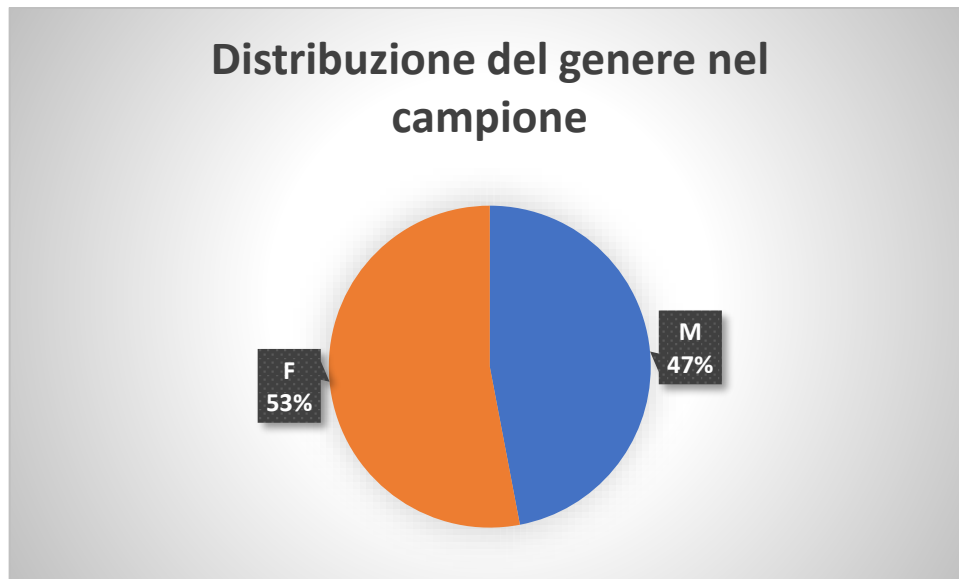
**Figura 11:** pie chart che illustra la quantità espressa in % di studi analizzati che sono stati svolti in modalità doppio cieco.



**Figura 12:** distribuzione della quantità dei pazienti per studio.

Come illustrato nella Figura 12, dei vari studi presi in analisi 6 (113,114,121,123,135,136) hanno un numero di pazienti totali pari o minore a 30, 11 articoli (45,118,122,124,126,129,137-141) tra 30 e 50, 18 (48,105,111,115-117,119,120,125,128,132-134,142-146) tra 50 e 80 e altri 11 (106,110,112,127,130,131,147-151) hanno reclutato più di 80 pazienti per studio.

Escludendo gli studi in cui la ratio uomo-donna non viene riportata (111,115,116,119-121,126,127,129,130,136,140,143,148), si può affermare dall'analisi dei dati raccolti che, su un totale di 2351 pazienti presi in considerazione, più della metà sono pazienti del sesso femminile (1246), mentre in minoranza sono presenti pazienti di sesso maschile (1105), come si evince dalla Figura 13.



**Figura 13:** distribuzione del genere nel campione.

### 3.4 Discussione

La placca batterica è il principale agente eziologico responsabile della salute parodontale e se non rimossa può causare la gengivite e parodontiti. La placca può essere rimossa dalla superficie del dente in maniera meccanica o chimica, ovvero utilizzando rispettivamente lo spazzolamento ed agenti microbici.

Tuttavia, per un'ottimizzazione della salute orale del paziente è consigliato avere un approccio combinato che integri, alla rimozione meccanica, l'utilizzo di presidi a base di agenti antimicrobici, in modo da poter controllare e rimuovere la placca nelle aree in cui l'azione meccanica dello spazzolamento è limitata. (104)

La clorexidina rappresenta il gold standard degli agenti microbici e la sua efficacia può essere attribuita ai suoi effetti battericidi, batteriostatici e alla sua sostantività all'interno della cavità orale (152). Tuttavia, i suoi effetti collaterali, in aggiunta alla sua origine non naturale, hanno provocato un cambio di paradigma portando alla ricerca di nuovi agenti chimici con le stesse potenzialità della clorexidina ma con un miglior impatto ambientale e senza eventi avversi.

Gli studi analizzati in questa tesi, infatti, hanno paragonato diversi principi attivi naturali con la clorexidina, analizzando il loro effetto non solo sul sanguinamento ma anche sul livello di placca.

In questa revisione, sono stati scelti studi clinici randomizzati che avevano come controllo differenti concentrazioni di clorexidina principalmente 0.12% e 0.20%.

Nei 15 studi che hanno utilizzato come gruppo controllo la clorexidina allo 0.12% (51,111–113,117,118,122–124,135,142–144,148,149), i gruppi test, rappresentati dai collutori a base di erbe, hanno mostrato una riduzione degli indici di placca e sanguinamento paragonabile ai pazienti trattati con clorexidina. In particolare, nello studio di Gupta et al. (148) si evince come i dati da loro raccolti portino a definire l'efficacia del collutorio a base di *Ocimum Sanctum* al 4% pari a quella ottenuta dal gruppo di controllo. Lo studio di Gomes et al. (123) ha evidenziato che il collutorio a base di *Anacardium occidentale* ha avuto un effetto antiplacca comparabile a quello avuto dalla clorexidina 0.12%.

Anche altri 5 studi (111,122,142,144,149) testimoniano a favore dei collutori a base di erbe, riportando una differenza non significativa tra la riduzione degli indici di placca e di sanguinamento dei rispettivi gruppi test e controllo; soprattutto lo studio di Bhattacharjee et al. (111) si sofferma sull'efficacia del collutorio a base di *Triphala*, sostenendo che può essere ritenuto un'alternativa economica del collutorio a base di clorexidina per il trattamento a breve termine essendo privo di effetti collaterali; anche lo studio di Bhor et al. (51) vede nel gruppo test un collutorio contenente *Triphala*, i risultati ottenuti da tale trial clinico indicano che i collutori contenenti *Triphala* (0,4%) e clorexidina (0,12%) hanno mostrato una tendenza simile nella prevenzione della formazione di placca batterica ed effetto antinfiammatorio sulla salute gengivale senza effetti collaterali evidenti dopo 90 giorni di utilizzo.

Lo studio di Marya et al. (118) ha evidenziato gli ottimi risultati del collutorio contenente estratti di melograno: questa soluzione ha infatti mostrato un'efficacia antinfiammatoria superiore rispetto a quella della clorexidina, ma non risulta però essere efficace contro la placca dentale tanto quanto la clorexidina. Il trattamento con il collutorio derivante da estratti di melograno potrebbe essere utilizzato in quanto è facile da preparare, ha una profonda azione stitica e mostra una riduzione accettabile del PI.

2 studi in particolare hanno evidenziato l'effetto dei collutori *Aloe vera* nella prevenzione e tutela della salute parodontale (112,113): in quello di Alnouri et al. (113), l'uso del collutorio a base di *Aloe vera* è risultato efficace nel migliorare PI, GI e GBI (gingival bleeding index) nei bambini, in cui la riduzione del GI è risultata essere analoga tra il

gruppo test e quello di controllo, mentre la riduzione del PI con collutorio di *Aloe vera* è stata più significativa rispetto a quella del collutorio con clorexidina; in quello di Vangipuram et al. (112), si può concludere che il collutorio di *Aloe Vera* è altrettanto efficace della clorexidina nel ridurre PI e GI. Promette di essere una migliore terapia preventiva di assistenza domiciliare nei paesi in via di sviluppo come l'India, dove accessibilità, convenienza, disponibilità e la sostenibilità sono problemi importanti: tuttavia gli autori dello studio ammettono che ulteriori studi dovrebbero essere condotti con campioni più ampi, variando il periodo di tempo di prova per stabilire la sua efficacia nella prevenzione dei problemi parodontali e aprire nuove porte nel campo della ricerca nella cura della salute orale.

Lo studio di Alzoman et al. (124) ha associato alla somministrazione dei collutori sia del gruppo test che di controllo una antecedente terapia meccanica e si evidenzia l'importanza sia dei collutori alla clorexidina 0.12% sia di quello a base di erbe usato nel ridurre significativamente PI e BoP, fungendo come utili adiuvanti nel trattamento delle mucositi perimplantari.

In 2 dei 15 studi che hanno utilizzato la clorexidina allo 0.12% come gruppo controllo hanno valutato solo sulla riduzione del PI (135,143) evidenziando anche qui, nonostante la limitazione degli studi, che i collutori erboristici si possono candidare come valida alternativa al gold standard, mentre lo studio di Batista et al. (117) ha analizzato solamente la riduzione del GBI in cui si è visto che i collutori estratti di camomilla e melograno sono stati efficaci, suggerendo che entrambi hanno azioni antinfiammatorie e antimicrobiche simili a quelle della clorexidina 0.12%, e quindi possono anche essere utilizzati come agenti terapeutici aggiuntivi per il ripristino e il mantenimento della salute parodontale.

Gli studi in cui il gruppo controllo era rappresentato dalla clorexidina allo 0.20% (45,105,106,110,114–116,119,120,125–129,134,138–141,145–147,150,151) hanno riportato risultati incoraggianti e che fanno intendere un progresso nella ricerca e sviluppo di nuove formulazioni a base di erbe.

Di questi 24 articoli, 21 (105,106,110,114–116,119,120,125,127–129,134,138–141,145,146,150,151) hanno misurato entrambi gli indici, PI e GI, registrando i valori dei pazienti dei corrispettivi parametri all'inizio e alla fine del relativo periodo di trattamento. In particolare, lo studio di Wasey et al. (119) ha riportato una riduzione dei due indici PI e GI che risulta essere maggiore rispetto a quella riportata dal gruppo di controllo,

riscontrando dunque una differenza significativa dei risultati ottenuti nei due gruppi ( $p < 0.001$ ); si mette in evidenza in questo studio come il collutorio a base di olio di citronella allo 0.25% possa essere, per le sue proprietà antiplacca e antinfiammatorie, un potenziale sostituto naturale della clorexidina.

Lo studio di Dahal et al. (125) ha analizzato l'efficacia di un collutorio contenente *Salvadora persica*, *Piper betle* e *Mirabolano bellerico*; questo collutorio a base di erbe ha mostrato un effetto significativo sulla riduzione del PI e GI in studenti ipovedenti, sottolineando l'efficacia del collutorio a base di erbe analoga al gold standard clorexidina. Anche altri studi presi in analisi (105,106,110) risaltano la mancanza di differenze significative tra i gruppi test e di controllo, rimarcando l'efficacia del collutorio herbal ritenendolo una soluzione valida da prendere in considerazione in sostituzione della clorexidina 0.20%.

Lo studio di Abullais et al. (139) suggerisce il collutorio *Manuka* come collutorio raccomandato per superare gli inconvenienti della prescrizione di un collutorio a base di clorexidina, visto che è risultato essere ugualmente efficace al collutorio del gruppo di controllo, riducendo inoltre al minimo gli effetti avversi, ammettendo tuttavia che ritengono necessari ulteriori studi per verificare ed accertarsi degli eventi avversi associati alla somministrazione di collutori contenenti *Manuka* per lunghi periodi.

L'articolo di Kamath et al. (114) è il primo studio in cui il succo di *Aloe vera* è stato utilizzato come collutorio e la ricerca è stata condotta in pazienti ortodontici fissi. Entro i limiti di questo studio, si può concludere che il collutorio di aloe vera ha efficacia e può essere utilizzato per controllare il GI, dunque può essere utilizzato in aggiunta al controllo meccanico della placca in pazienti con apparecchi ortodontici fissi.

Una soluzione contenente un insieme di erbe come *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* e *Calendula officinalis* analizzata nello studio di Mahyari et al. (116) è stata efficace nel trattamento della gengivite e la sua efficacia è stata paragonabile a quella del collutorio alla clorexidina.

In altri 9 studi tra quelli presi in considerazione (115,119,127,128,141,145,146,150,151) il collutorio a base di erbe è emerso essere efficace per migliorare gli indici di salute gengivale con significanti riduzioni di entrambi confrontando i valori alla baseline e alla fine del trattamento, mentre nello studio di Sharma et al. (138) i risultati ottenuti indicano che l'estratto di liquirizia riduce la formazione di placca e quindi può alterare il decorso



dell'infiammazione gengivale. Tuttavia, rispetto alla clorexidina, l'entità di questa riduzione è inferiore, ma tenendo presente gli effetti collaterali stabiliti dall'uso a lungo termine della clorexidina, il collutorio alla liquirizia può essere un'efficace terapia di auto-cura.

Lo studio di Farhadian et al. (134) ha analizzato le differenze tra un collutorio con clorexidina al 0.20% e una soluzione a base di erbe, *Persica*, specificando che i pazienti in questi determinati gruppi eseguivano la rimozione domiciliare della placca avvalendosi di uno spazzolino manuale, poiché questo studio ha valutato anche l'efficacia dello spazzolino elettrico rispetto al manuale nel controllo della placca batterica; *Persica* e clorexidina si è visto che hanno entrambe ridotto significativamente il PI e il GI senza differenze significative tra i loro effetti.

Gli studi rispettivamente di Varghese et al. (129) e di Mali et al. (140) hanno visto i pazienti nei rispettivi gruppi di controllo e di test sottoporsi ad un antecedente appuntamento di scaling oltre alla somministrazione di collutori rispettivamente alla clorexidina per il controllo e a base di erbe per il test, entrambe le conclusioni dei 2 articoli suggeriscono che i risultati delle soluzioni erboristiche possono essere considerati uguali a quelli di entrambi i gruppi di controllo.

3 di questi studi hanno analizzato solamente l'effetto antiplacca della soluzione a base di erbe (45,126,147): nello studio di Niazi et al. (147) si è visto che rispetto ad altri collutori, quello a base di *Salvadora persica (miswak)* ha mostrato la riduzione maggiore dei punteggi del PI tra i pazienti ortodontici, mentre nello studio di Singh et al. (45) il collutorio naturale testato non ha riportato risultati migliori del gruppo di controllo, infatti aveva un promettente potenziale inibitorio della placca, ma non efficace come la clorexidina nel prevenirne la ricrescita; infine lo studio di Shalini e Ramesh (126) ha riportato un'efficacia analoga dell'effetto antiplacca al collutorio con clorexidina allo 0.20%.

Un solo studio tra quelli analizzati ovvero quello di Sobouti et al (133) ha previsto che il gruppo di controllo eseguisse un trattamento a base di un collutorio contenente clorexidina allo 0.06% ed è comparato con il collutorio antisettico a base di erbe del gruppo test; le conclusioni riportano che l'applicazione di ognuno dei due potrebbe migliorare la salute gengivale e quindi è un'utile aggiunta ai metodi di controllo della

salute orale per i pazienti ortodontici, poiché sono stati confermati gli effetti terapeutici di entrambi i marchi commerciali valutati.

3 degli articoli analizzati (130,132,136) contengono trial clinici eseguiti contenenti nel gruppo di controllo positivo nessuna applicazione di collutori: in particolare, nello studio di Bello et al. (132) si è valutata l'efficacia dell'estratto acquoso di *Triticum vulgare* sottoforma di spray nella riduzione dei PI e GI in studenti con età compresa tra 6 e 14 anni, in cui il gruppo di controllo non aveva prescritto nessun collutorio bensì il trattamento era basato solamente di una supervisionata igiene orale domiciliare tramite spazzolamento; i risultati confermano che lo spray non può sostituire le manovre meccaniche di rimozione della placca, ma sicuramente è un ausilio che può essere utilizzato dai bambini per implementare l'igiene orale domiciliare. Lo studio di Aspalli et al. (130) invece si sofferma nell'analizzare l'efficacia del collutorio a base di erbe in aggiunta a un antecedente trattamento di scaling da parte dei pazienti del gruppo test confrontando i risultati ottenuti dei rispettivi PI e GI con il gruppo di controllo, il quale trattamento ha previsto solamente una seduta di scaling: lo studio ha dunque concluso che gli ingredienti del collutorio a base di erbe erano efficaci nel controllare la placca e la gengivite. Inoltre, può servire come alternativa naturale antimicrobica per i pazienti che desiderano evitare alcol, conservanti artificiali e aromi e colori artificiali. L'articolo di Puri et al. (136) ha posto in analisi il collutorio a base di *Coriandrum sativum* confrontandolo con un gel placebo: i risultati evidenziano una marcata superiorità di efficacia del trattamento del gruppo test rispetto a quello di controllo, confermando le proprietà antiplacca e antinfiammatorie del collutorio a base di erbe.

Una ricerca effettuata da Pedrazzi et al. (121) ha confrontato l'effetto del collutorio naturale derivante da estratti e oli essenziali di *Baccharis dracunculifolia* con una formulazione basica senza principi attivi contenuti in essa, analizzando solo la sua efficacia in termini di riduzione dell'accumulo di placca batterica: i risultati confermano un buon effetto del collutorio naturale sulla salute orale.

Infine, i risultati dello studio di Siddeshappa et al.(137), che ha come presidio nel gruppo di controllo un collutorio a base di biossido di cloro, e dello studio di Saliasi et al. (131), che ha nel gruppo di controllo un dentifricio a base di laurilsolfato di sodio, mostrano entrambi buoni miglioramenti del GI. Per quanto riguarda il PI, tra i due articoli, solo lo

studio di Saliasi et al. lo ha incluso nelle sue analisi ed ha mostrato buoni valori di miglioramento.

### **3.5 Conclusioni**

L'obiettivo principale dei collutori è il controllo della salute parodontale attraverso l'azione sui principali agenti eziologici che possono minarne l'integrità, come l'accumulo di placca batterica, andando così a ridurre i livelli di infiammazione gengivale.

Nel corso degli anni, numerosi studi hanno cercato di identificare le potenzialità terapeutiche di collutori con diversi principi attivi, facendo emergere i benefici clinici e gli eventuali effetti collaterali legati alla loro assunzione.

Questo elaborato di Tesi aveva come obiettivo quello di revisionare la letteratura recente analizzando l'efficacia sulla salute parodontale dei collutori naturali rispetto a collutori a base di clorexidina.

I risultati ottenuti da questo studio mostrano come i collutori naturali a base di *Ocimum Sanctum*, *Anacardium occidentale*, *Aloe vera*, *Salvadora persica*, *Piper betle*, *Mirabolano bellerico*, *Manuka*, *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* e *Calendula officinalis* abbiano un effetto positivo sulla riduzione degli indici di placca e sanguinamento paragonabile a quello della clorexidina 0.12% e 0.20%. In particolare, il collutorio a base di *Triphala*, grazie alle sue proprietà antinfiammatorie e antibatteriche, ha dato ottimi risultati clinici nel mantenimento della salute orale senza effetti avversi.

Pertanto, possiamo concludere che i collutori naturali possono essere considerati un'ottima alternativa per la riduzione di placca e infiammazione gengivale. Tuttavia, sono necessari ulteriori trials clinici per analizzare gli effetti che queste promettenti soluzioni naturali possano avere sul microbiota orale.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Vyas T, Bhatt G, Gaur A, Sharma C, Sharma A, Nagi R. Chemical plaque control - A brief review. *J Fam Med Prim Care*. 2021;10(4):1562–8.
2. Albandar JM, Gjermo P, Preus HR. Chlorhexidine use after two decades of over-the-counter availability. *J Periodontol*. 1994;65(2):109–12.
3. van der Weijden GA, Hioe KPK. A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:214–28.
4. Løe H, Schiott CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontal Res*. 1970;5(2):79–83.
5. Afennich F, Slot DE, Hossainian N, Van der Weijden GA. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2011;9(3):182–90.
6. Gunsolley JC. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent*. 2010;38 Suppl 1: S6-10.
7. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citato 2023]; (3). Disponibile su: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008676.pub2/full>
8. Leard A, Addy M. The propensity of different brands of tea and coffee to cause staining associated with chlorhexidine. *J Clin Periodontol*. 1997;24(2):115–8.
9. McCoy LC, Wehler CJ, Rich SE, Garcia RI, Miller DR, Jones JA. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Am Dent Assoc* 1939. 2008;139(2):178–83.
10. Chatzigiannidou I, Teughels W, Van de Wiele T, Boon N. Oral biofilms exposure to chlorhexidine results in altered microbial composition and metabolic profile. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2020;6(1):13.
11. Bescos R, Ashworth A, Cutler C, Brookes ZL, Belfield L, Rodiles A, et al. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Sci Rep*. 2020;10(1):5254.
12. Al-Kholani AI. Comparison between the Efficacy of Herbal and Conventional Dentifrices on Established Gingivitis. *Dent Res J*. 2011;8(2):57–63.

13. Abhishek KN, Supreetha S, Sam G, Khan SN, Chaithanya KH, Abdul N. Effect of Neem containing Toothpaste on Plaque and Gingivitis--A Randomized Double Blind Clinical Trial. *J Contemp Dent Pract.* 2015;16(11):880–3.
14. Surathu N, Kurumathur AV. Traditional therapies in the management of periodontal disease in India and China. *Periodontol 2000.* 2011;56(1):14–24.
15. Taheri JB, Azimi S, Rafeian N, Zanjani HA. Herbs in dentistry. *Int Dent J.* 2011;61(6):287–96.
16. Gupta R, Ingle NA, Kaur N, Yadav P, Ingle E, Charania Z. Ayurveda in Dentistry: A Review. *J Int Oral Health JIOH.* 2015;7(8):141–3.
17. Rodrigues ISC, de Oliveira DB, de Menezes PCB, da Costa FN, Carlos MX, Pereira SL da S. Effect of Lippia sidoides in mouthrinses on de novo plaque formation: a double-blind clinical study in humans. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* 2013;24(5):533–6.
18. Cronin M, Gordon J, Fernandez P. Two independent clinical trials comparing pre-brush mouthrinse formulations in reducing supragingival plaque. *J Can Dent Assoc.* 1997;63(5):347–55.
19. Anatomy, Head and Neck, Oral Gingiva - PubMed [Internet]. [citato 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809497/>
20. Lee JS, Yilmaz Ö. Key Elements of Gingival Epithelial Homeostasis upon Bacterial Interaction. *J Dent Res.* 2021;100(4):333–40.
21. Fernandes LO, Mota CCBO, de Melo LSA, da Costa Soares MUS, da Silva Feitosa D, Gomes ASL. In vivo assessment of periodontal structures and measurement of gingival sulcus with Optical Coherence Tomography: a pilot study. *J Biophotonics.* 2017;10(6):862–9.
22. Gingiva - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citato 2023]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/gingiva>
23. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S17–27.
24. Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):431–45.

25. Ismail AI, Morrison EC, Burt BA, Caffesse RG, Kavanagh MT. Natural History of Periodontal Disease in Adults: Findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study, 1959-87. *J Dent Res.* 1990;69(2):430–5.
26. Clerehugh V, Worthington HV, Lennon MA, Chandler R. Site progression of loss of attachment over 5 years in 14- to 19-year-old adolescents. *J Clin Periodontol.* 1995;22(1):15–21.
27. Albandar JM, Kingman A, Brown LJ, Löe H. Gingival inflammation and subgingival calculus as determinants of disease progression in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25(3):231–7.
28. Schätzle M, Löe H, Lang NP, Bürgin W, Anerud A, Boysen H. The clinical course of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(12):1122–7.
29. Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol.* 2017;44(12):1182–91.
30. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89: S46–73.
31. Albandar JM, Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999;70(1):30–43.
32. Li Y, Lee S, Hujoel P, Su M, Zhang W, Kim J, et al. Prevalence and severity of gingivitis in American adults. *Am J Dent.* 2010;23(1):9–13.
33. Murray JJ, Vernazza CR, Holmes RD. Forty years of national surveys: An overview of children’s dental health from 1973-2013. *Br Dent J.* 2015;219(6):281–5.
34. Mamai-Homata E, Polychronopoulou A, Topitsoglou V, Oulis C, Athanassouli T. Periodontal diseases in Greek adults between 1985 and 2005--risk indicators. *Int Dent J.* 2010;60(4):293–9.
35. Funieru C, Klinger A, Băicuș C, Funieru E, Dumitriu HT, Dumitriu A. Epidemiology of gingivitis in schoolchildren in Bucharest, Romania: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2017;52(2):225–32.
36. Norderyd O, Koch G, Papias A, Köhler AA, Helkimo AN, Brahm CO, et al. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jönköping, Sweden during 40 years (1973-2013). II. Review of clinical and radiographic findings. *Swed Dent J.* 2015;39(2):69–86.

37. Hermann P, Gera I, Borbély J, Fejérdy P, Madléna M. Periodontal health of an adult population in Hungary: findings of a national survey. *J Clin Periodontol*. 2009;36(6):449–57.
38. Zhang J, Xuan D, Fan W, Zhang X, Dibart S, De Vizio W, et al. Severity and prevalence of plaque-induced gingivitis in the Chinese population. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. 2010;31(8):624–9.
39. Kundu D, Mehta R, Rozra S. Periodontal status of a given population of West Bengal: An epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(2):126–9.
40. Australian Research Centre for Population Oral Health, The University of Adelaide, South Australia. Periodontal diseases in the Australian adult population. *Aust Dent J*. 2009;54(4):390–3.
41. de Muñiz BR. Epidemiologic oral health survey of Argentine children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1985;13(6):328–33.
42. Baelum V, Scheutz F. Periodontal diseases in Africa. *Periodontol* 2000. 2002;29:79–103.
43. Rathee M, Jain P. Gingivitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/>
44. Bhat N, Mitra R, Oza S, Mantu VK, Bishnoi S, Gohil M, et al. The antiplaque effect of herbal mouthwash in comparison to chlorhexidine in human gingival disease: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Complement Integr Med*. 2014;11(2):129–37.
45. Singh A, Daing A, Dixit J. The effect of herbal, essential oil and chlorhexidine mouthrinse on de novo plaque formation. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(1):48–52.
46. D’Elia G, Floris W, Marini L, Corridore D, Rojas MA, Ottolenghi L, et al. Methods for Evaluating the Effectiveness of Home Oral Hygiene Measures-A Narrative Review of Dental Biofilm Indices. *Dent J*. 17 2023;11(7):172.
47. Jeckelmann JM, Erni B. Transporters of glucose and other carbohydrates in bacteria. *Pflugers Arch*. 2020;472(9):1129–53.
48. Bhor K, Shetty V, Garcha V, Ambildhok K, Vinay V, Nimbulkar G. Effect of 0.4% Triphala and 0.12% chlorhexidine mouthwash on dental plaque, gingival inflammation,

- and microbial growth in 14-15-year-old schoolchildren: A randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2021;25(6):518–24.
49. Rath S, Bal SCB, Dubey D. Oral Biofilm: Development Mechanism, Multidrug Resistance, and Their Effective Management with Novel Techniques. *Rambam Maimonides Med J.* 2021;12(1): e0004.
50. Newman and Carranza's Clinical Periodontology - 13th Edition [Internet]. [citato 2023]. Disponibile su: <https://shop.elsevier.com/books/newman-and-carranzas-clinical-periodontology/newman/978-0-323-52300-4>
51. Bhor K, Shetty V, Garcha V, Ambildhok K, Vinay V, Nimbulkar G. Effect of 0.4% Triphala and 0.12% chlorhexidine mouthwash on dental plaque, gingival inflammation, and microbial growth in 14-15-year-old schoolchildren: A randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2021;25(6):518–24.
52. Pawar M, Kumari N, Gopal R, Nasha D, Bhuyan L, Verma V. Efficacy of Chewable Brush Compared to Manual Brush in School Going Children of Age Group 10-12 Years. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(Suppl 2): S1301–4.
53. Jenner A, Ramseier CA. Impact of a single information session with oral hygiene instructions on unaccompanied minor asylum seekers living in Switzerland. *Swiss Dent J.* 2022; 132:404–13.
54. Janakiram C, Varghese N, Venkitachalam R, Joseph J, Vineetha K. Comparison of modified Bass, Fones and normal tooth brushing technique for the efficacy of plaque control in young adults- A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(2): e123–9.
55. Khan AA, Zehra F, Venkittu P, Thatchayani I, Harishma CV, Shafna S. Evaluation of the Efficacy of Manual Toothbrush Versus Power Toothbrush in Reduction of Gingivitis: A Comparative Clinical Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(Suppl 1): S1000–3.
56. Newman HN. Modes of application of anti-plaque chemicals. *J Clin Periodontol.* 1986;13(10):965–74.
57. Cummins D, Creeth JE. Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels, and mouthwashes. *J Dent Res.* 1992;71(7):1439–49.
58. Gazi MI. The finding of antiplaque features in *Acacia Arabica* type of chewing gum. *J Clin Periodontol.* 1991;18(1):75–7.



59. Etemadzadeh H. Plaque-growth inhibiting effect of chewing gum containing urea hydrogen peroxide. *J Clin Periodontol*. 1991;18(5):337–40.
60. M C, M T, Pr W. Correlations between two plaque indices in assessment of toothbrush effectiveness. *J Contemp Dent Pract* [Internet]. 2006 [citato 2023];7(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17091134/>
61. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering - PubMed [Internet]. [citato 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510431/>
62. S D, Dp H, P P, A C, J BM. High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 [citato 2023];87(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18469238/>
63. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):70–6; quiz 266–7.
64. Gürsoy M, Gürsoy UK, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis. *J Periodontol*. 2013;84(9):1281–9.
65. Bilińska M, Sokalski J. [Pregnancy gingivitis and tumor gravidarum]. *Ginekol Pol*. 2016;87(4):310–3.
66. S N, H F, Y M, K O. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1994 [citato 2023];21(10). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7852609/>
67. Rathee M, Jain P. Gingivitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/>
68. S T, Ag P. PubMed. 2023 [citato 2023]. Drug-Induced Gingival Overgrowth. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860753/>
69. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009;54:S11–26.

70. Sutthiboonyapan P, Wang HL, Charatkulangkun O. Flowcharts for Easy Periodontal Diagnosis Based on the 2018 New Periodontal Classification. *Clin Adv PERIODONTICS*. 2020;10(3):155–60.
71. Sutthiboonyapan P, Wang HL, Charatkulangkun O. Flowcharts for Easy Periodontal Diagnosis Based on the 2018 New Periodontal Classification. *Clin Adv Periodontics*. 2020;10(3):155–60.
72. Claydon N, Thomas DW, Adams RJ, West N, Hodge S. BSP implementation of the 2017 classification of periodontal diseases: a practice retrospective. *Br Dent J* [Internet]. 2022 [citato 2023]; Disponibile su: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000888686000001>
73. Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, Zaldívar M, Puente J, Martínez B, et al. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Periodontal Res*. 2005;40(3):199–207.
74. Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(10):978–91.
75. Ajmera N, Chatterjee A, Goyal V. Aloe vera: It's effect on gingivitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(4):435–8.
76. Woelber JP, Bremer K, Vach K, König D, Hellwig E, Ratka-Krüger P, et al. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. *BMC Oral Health*. 2016;17(1):28.
77. Díaz Sánchez RM, Castillo-Dalí G, Fernández-Olavarría A, Mosquera-Pérez R, Delgado-Muñoz JM, Gutiérrez-Pérez JL, et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial in the Gingivitis Prevention with an Oligomeric Proanthocyanidin Nutritional Supplement. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:7460780.
78. Radzki D, Wilhelm-Węglarz M, Pruska K, Kusiak A, Ordyniec-Kwaśnica I. A Fresh Look at Mouthwashes—What Is Inside and What Is It For? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3926.
79. Yazicioglu O, Ucuncu MK, Guven K. Ingredients in Commercially Available Mouthwashes: A Review. *Int Dent J* [Internet]. 2023 [citato 2023]; Disponibile su: <https://www.webofscience.com/wos/medline/full-record/MEDLINE:37709645>

80. Wilson N, Patel R, Gallagher J, Chapple I. The Pharmaceutical Journal. 2014 [citato 2023]. How to select the right mouthwash. Disponibile su: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/how-to-select-the-right-mouthwash>
81. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–79.
82. Blot S. Antiseptic mouthwash, the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway, and hospital mortality: a hypothesis generating review. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):28–38.
83. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020; 103:103497.
84. Marinho VCC, Chong LY, Worthington HV, Walsh T. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *COCHRANE DATABASE Syst Rev.* 2016;(7):CD002284.
85. Perez-Nicolas C, Pilar Pecci-Lloret M, Guerrero-Girones J. Use and efficacy of mouthwashes in elderly patients: A systematic review of randomized clinical trials. *Ann Anat-Anat Anz.* 2023; 246:152026.
86. Redazione. Valutazione dell'efficacia clinica nell'utilizzo di stimolatori salivari nei pazienti presentanti iposalivazione causata da chemio e radioterapia [Internet]. *Rivista Italiana Igiene Dentale.* 2016 [citato 2023]. Disponibile su: <https://www.rivistaitalianaigienedentale.it/stimolatori-salivari/>
87. Boyle P, Koechlin A, Autier P. Mouthwash use and the prevention of plaque, gingivitis and caries. *Oral Dis.* 2014;20 Suppl 1:1–68.
88. Rajendiran M, Trivedi HM, Chen D, Gajendrareddy P, Chen L. Recent Development of Active Ingredients in Mouthwashes and Toothpastes for Periodontal Diseases. *Mol Basel Switz.* 2021;26(7):2001.
89. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020; 103:103497.
90. Brookes ZLS, Belfield LA, Ashworth A, Casas-Agustench P, Raja M, Pollard AJ, et al. Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *J Dent.* 2021; 113:103768.

91. Jahangirnezhad M, Amin M, Montazeri EA, Eftekhari Z. In vitro comparison of the effect of shallot extract and chlorhexidine mouthwash on oral pathogens. *Afr J Microbiol Res.* 2012;6(6):1262–4.
92. McCoy LC, Wehler CJ, Rich SE, Garcia RI, Miller DR, Jones JA. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Am Dent Assoc* 1939. 2008;139(2):178–83.
93. Poppolo Deus F, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J.* 2022;72(3):269–77.
94. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citato 2023]; (3). Disponibile su: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008676.pub2/full>
95. Rosing CK, Cavagni J, Gaio EJ, Mustafa Gomes Muniz FW, Ranzan N, Rivera Oballe HJ, et al. Efficacy of two mouthwashes with cetylpyridinium chloride: a controlled randomized clinical trial. *Braz ORAL Res* [Internet]. 2017 [citato 2023];31. Disponibile su: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000405273000027>
96. Reshetnyak VY, Nesterova OV, Admakin OI, Dobrokhotov DA, Avertseva IN, Dostdar SA, et al. Evaluation of free and total fluoride concentration in mouthwashes via measurement with ion-selective electrode. *BMC ORAL Health.* 2019;19(1):251.
97. Miller WD. *The Micro-Organism of the Human Mouth. The Local and General Diseases Which are Caused by Them: Unaltered reprint from the original work by Miller, W.D. (1853-1907) published in 1890 in Philadelphia With an introductory essay by G.K. König (Nijmegen)* [Internet]. S. Karger AG; 1973 [citato 2023]. Disponibile su: <https://karger.com/books/book/897/The-Micro-Organism-of-the-Human-Mouth-The-Local>
98. Kim YJ, Kim YK, Kho HS. Effects of smoking on trace metal levels in saliva. *Oral Dis.* 2010;16(8):823–30.
99. Menegário AA, Packer AP, Giné MF. Determination of Ba, Cd, Cu, Pb and Zn in saliva by isotope dilution direct injection inductively coupled plasma mass spectrometry. *The Analyst.* 2001;126(8):1363–6.
100. Lynch RJM. Zinc in the mouth, its interactions with dental enamel and possible effects on caries; a review of the literature. *Int Dent J.* 2011;61 Suppl 3(Suppl 3):46–54.

101. Finney M, Walker JT, Marsh PD, Brading MG. Antimicrobial effects of a novel Triclosan/zinc citrate dentifrice against mixed culture oral biofilms. *Int Dent J*. 2003;53(6 Suppl 1):371–8.
102. Phan TN, Buckner T, Sheng J, Baldeck JD, Marquis RE. Physiologic actions of zinc related to inhibition of acid and alkali production by oral streptococci in suspensions and biofilms. *Oral Microbiol Immunol*. 2004;19(1):31–8.
103. He G, Pearce EIF, Sissons CH. Inhibitory effect of ZnCl<sub>2</sub> on glycolysis in human oral microbes. *Arch Oral Biol*. 2002;47(2):117–29.
104. Tidke S, Chhabra GK, Madhu PP, Reche A, Wazurkar S, Singi SR. The Effectiveness of Herbal Versus Non-Herbal Mouthwash for Periodontal Health: A Literature Review. *CUREUS J Med Sci*. 2022;14(8):e27956.
105. Bhat N, Mitra R, Oza S, Mantu VK, Bishnoi S, Gohil M, et al. The antiplaque effect of herbal mouthwash in comparison to chlorhexidine in human gingival disease: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Complement Integr Med*. 2014;11(2):129–37.
106. Kamath NP, Tandon S, Nayak R, Naidu S, Anand PS, Kamath YS. The effect of aloe vera and tea tree oil mouthwashes on the oral health of school children. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2020;21(1):61–6.
107. Albert-Kiszely A, Pjetursson BE, Salvi GE, Witt J, Hamilton A, Persson GR, et al. Comparison of the effects of cetylpyridinium chloride with an essential oil mouth rinse on dental plaque and gingivitis - a six-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2007;34(8):658–67.
108. Najafi MH, Taheri M, Mokhtari MR, Forouzanfar A, Farazi F, Mirzaee M, et al. Comparative study of 0.2% and 0.12% digluconate chlorhexidine mouth rinses on the level of dental staining and gingival indices. *Dent Res J*. 2012;9(3):305–8.
109. Kaur H, Jain S, Kaur A. Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(2):178–82.
110. Pradeep AR, Suke DK, Martande SS, Singh SP, Nagpal K, Naik SB. Triphala, a New Herbal Mouthwash for the Treatment of Gingivitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016;87(11):1352–9.

111. Bhattacharjee R, Nekkanti S, Kumar NG, Kapuria K, Acharya S, Pentapati KC. Efficacy of triphala mouth rinse (aqueous extracts) on dental plaque and gingivitis in children. *J Investig Clin Dent*. 2015;6(3):206–10.
112. Vangipuram S, Jha A, Bhashyam M. Comparative efficacy of aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: A randomized controlled trial. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(4): e442–7.
113. Alnouri DMA, Kouchaji C, Nattouf AH, Hasan MMAA. Effect of aloe vera mouthwash on dental plaque and gingivitis indices in children: A randomized controlled clinical trial. *Pediatr Dent J*. 2020;30(1):1–8.
114. Kamath DG, Nadimpalli H, Nayak SU, Rajendran V, Natarajan S. Comparison of antiplaque and anti-gingivitis effects of aloe vera mouthwash with chlorhexidine in fixed orthodontic patients-A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg*. 2023;21(1):211–8.
115. Penmetsa GS, Pitta SR. Efficacy of *Ocimum sanctum*, Aloe vera and chlorhexidine mouthwash on gingivitis: A randomized controlled comparative clinical study. *Ayu*. 2019;40(1):23–6.
116. Mahyari S, Mahyari B, Emami SA, Malaekheh-Nikouei B, Jahanbakhsh SP, Sahebkar A, et al. Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* and *Calendula officinalis* extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2016; 22:93–8.
117. Batista ALA, Lins RDAU, de Souza Coelho R, do Nascimento Barbosa D, Moura Belém N, Alves Celestino FJ. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. *Complement Ther Clin Pract*. 2014;20(1):93–8.
118. Marya C, Singroha S, Nagpal R, Taneja P, Kataria S, Kashyap P. Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial. *J INDIAN Assoc PUBLIC Health Dent*. 2022;20(4):427–31.
119. Wasey F, Tantray S, Ahluwalia R, Khan MS. Comparative Evaluation of 0.25% Lemongrass Oil Mouthwash and 0.2% Chlorhexidine Mouthwash in Fixed Orthodontic Patients Suffering from Gingivitis. *J Contemp Dent Pract*. 2023;24(6):396–402.

120. 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):ZC13–7.
121. Pedrazzi V, Leite MF, Tavares RC, Sato S, do Nascimento GC, Issa JPM. Herbal mouthwash containing extracts of *Baccharis dracunculifolia* as agent for the control of biofilm: clinical evaluation in humans. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:712683.
122. Al-Zawawi AS, Shaheen MY, Divakar DD, Aldulaijan HA, Basudan AM. Postoperative anti-inflammatory efficacy of 2% saline rinses and a herbal- mouthwash after non-surgical periodontal therapy for the management of periodontal inflammation in young adults with chlorhexidine allergy: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg.* 2022;20(2):408–14.
123. Gomes CEB, Cavalcante DG, Filho JEG, 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 Off Publ Indian Soc Dent Res.* 2016;27(4):364–9.
124. Alzoman H, Alojaym TG, Chalikkandy SN, Mehmood A, Rashed F, Divakar DD. Comparison of an Herbal- and a 0.12% Chlorhexidine-based Oral Rinse as Adjuncts to Nonsurgical Mechanical Debridement in the Management of Peri-implant Mucositis: A Randomised Controlled Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18(1):645–51.
125. Dahal S, Shrestha A, Bhagat T. Effectiveness of Herbal Mouthwash among Visually Impaired Residential School Students. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(212):728–34.
126. Shalini M, Ramesh A. Comparison of anti-plaque efficacy of green tea, herbal, and chlorhexidine mouthrinse in patients undergoing orthodontic treatment. *Drug Invent Today.* 2018;10(8):1323–7.
127. Prasad KARV, John S, Deepika V, Dwijendra KS, Reddy BR, Chincholi S. Anti-Plaque Efficacy of Herbal and 0.2% Chlorhexidine Gluconate Mouthwash: A Comparative Study. *J Int Oral Health JIOH.* 2015;7(8):98–102.
128. Deshpande A, Deshpande N, Raol R, Patel K, Jaiswal V, Wadhwa M. Effect of green tea, ginger plus green tea, and chlorhexidine mouthwash on plaque-induced gingivitis: A randomized clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2021;25(4):307–12.

129. Varghese A, Babu HM, Kukker PN. Comparative evaluation of efficacy of *Murraya koenigii* and chlorhexidine gluconate in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2018;22(5):427–32.
130. Aspalli S, Shetty VS, Devarathnamma MV, Nagappa G, Archana D, Parab P. Evaluation of antiplaque and antigingivitis effect of herbal mouthwash in treatment of plaque induced gingivitis: A randomized, clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(1):48–52.
131. Saliasi I, Llodra JC, Bravo M, Tramini P, Dussart C, Viennot S, et al. Effect of a Toothpaste/Mouthwash Containing *Carica papaya* Leaf Extract on Interdental Gingival Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2660.
132. Bello L, Romano F, Gaido C, Defabianis P. The effect of an oral spray containing an aqueous extract of *Triticum vulgare* on dental plaque and gingival inflammation in schoolchildren: A randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Dent*. 2020;21(2):110–4.
133. Sobouti F, Rakhshan V, Heydari M, Keikavusi S, Dadgar S, Shariati M. Effects of fixed orthodontic treatment and two new mouth rinses on gingival health: A prospective cohort followed by a single-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Int Orthod*. 2018;16(1):12–30.
134. Farhadian N, Bidgoli M, Jafari F, Mahmoudzadeh M, Yaghoobi M, Miresmaeili A. Comparison of Electric Toothbrush, *Persica* and Chlorhexidine Mouthwashes on Reduction of Gingival Enlargement in Orthodontic Patients: A Randomised Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015;13(4):301–7.
135. Salah R, Abdulbaqi HR, Mohammed AN, Abdulkareem AA. Four-day randomized controlled crossover trial evaluating the antiplaque effect of a combination of green tea and *Salvadora persica* L. mouthwash. *J Herb Med*. 2020;23:100357.
136. Puri S, Fatema M, Shewale A, Bele R. Efficacy of Herbal Mouthwash with Extracts of *Coriandrum Sativum*, Mint and Clove in the Treatment of Chronic Gingivitis- A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Pharm Res Int*. 2021;33(39B):59–63.
137. Siddeshappa ST, Bhatnagar S, Yeltiwar RK, Parvez H, Singh A, Banchhor S. Comparative evaluation of antiplaque and antigingivitis effects of an herbal and chlorine dioxide mouthwashes: A clinicomicrobiological study. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. 2018;29(1):34–40.



138. Sharma S, Sogi GM, Saini V, Chakraborty T, Sudan J. Effect of liquorice (root extract) mouth rinse on dental plaque and gingivitis - A randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(1):51–7.
139. Abullais SS, Patel SI, Asiri EA, Jathmi AAA, Alkhayri AH, Mousa YM, et al. Comparative Evaluation of 3 Commercial Mouthwash Formulations on Clinical Parameters of Chronic Gingivitis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2022;28:e937111.
140. 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.
141. Deshmukh MA, Dodamani AS, Karibasappa G, Khairnar MR, Naik RG, Jadhav HC. Comparative evaluation of the efficacy of probiotic, herbal and chlorhexidine mouthwash on gingival health: A randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ZC13–6.
142. Alqutub MN, Alhumaidan AA, Alali Y, Al-Aali KA, Javed F, Vohra F, et al. Comparison of the postoperative anti-inflammatory efficacy of chlorhexidine, saline rinses and herbal mouthwashes after mechanical debridement in patients with peri-implant mucositis: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg*. 2023;21(1):203–10.
143. Gupta D, Nayan S, Tippanawar H, Patil G, Jain A, Momin R, et al. Are herbal mouthwash efficacious over chlorhexidine on the dental plaque? *Pharmacogn Res*. 2015;7(3):277–81.
144. Casarin M, Pazinato J, Oliveira LM, Souza ME de, Santos RCV, Zanatta FB. Anti-biofilm and anti-inflammatory effect of a herbal nanoparticle mouthwash: a randomized crossover trial. *Braz Oral Res*. 2019;33:e062.
145. Nayak N, Varghese J, Shetty S, Bhat V, Durgekar T, Lobo R, et al. Evaluation of a mouthrinse containing guava leaf extract as part of comprehensive oral care regimen- a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):327.
146. Molania T, Saeedi M, Ehsani H, Khazaei Z, Moosazadeh M, Rostamkalaei S, et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of oral licorice in comparison with chlorhexidine in population with gingivitis: A double blind clinical trial study. *Gazi Med J*. 2019;30(2):144–9.

147. Niazi FH, Kamran MA, Naseem M, AlShahrani I, Fraz TR, Hosein M. Anti-plaque Efficacy of Herbal Mouthwashes Compared to Synthetic Mouthwashes in Patients Undergoing Orthodontic Treatment: A Randomised Controlled Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2018;16(5):409–16.
148. 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.
149. Oak A, Sapariya DB, Nayak C, Reddy AVSK, Lakshmi RS, Dalal D. A Randomized Double-Blind Clinical Trial Evaluates the Efficacy of Alternative Herbal Mouthwashes. *CUREUS J Med Sci [Internet].* 2023 [citato 2023];15(6). Disponibile su: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001032064700016>
150. Seyed Hashemi M, Hashempur MH, Lotfi MH, Hemat H, Mousavi Z, Emtiazy M, et al. The efficacy of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum resin) versus chlorhexidine gluconate mouthwash on dental plaque and gingivitis: A randomized double-blind controlled trial. *Eur J Integr Med.* 2019; 29:100929.
151. Khoshbakht Z, Khashabi E, Khodaie L, Torbati M, Lotfipour F, Hamishehkar H. Evaluation of Herbal Mouthwashes Containing *Zataria Multiflora* Boiss, Frankincense and Combination Therapy on Patients with Gingivitis: A Double-Blind, Randomized, Controlled, Clinical Trial. *GALEN Med J.* 2019;8:e1366.
152. Moshrefi A. Chlorhexidine. *J West Soc Periodontol Abstr.* 2002;50(1):5–9.

## **SITOGRAFIA**

1. <http://www.medeco.de/it/odontostomatologia/parodontologia/parodonto/>
2. <https://pocketdentistry.com/8-the-detailed-clinical-periodontal-examination/>
3. <https://www.my-personaltrainer.it/benessere/clorexidina.html>
4. <http://www.medical-labs.net/chlorhexidine-antiseptic-action-2390/>
5. <http://www.studiodentisticobalestro.com/2018/03/ecmfad-dental-cadmos.html>

## **RINGRAZIAMENTI**

*Ho deciso di dedicare questa sezione alle persone che più mi sono state accanto in questo viaggio appena giunto al termine.*

*Un ringraziamento particolare va al mio relatore, la Prof.ssa Giovanna Orsini per la sua totale disponibilità e per avermi guidato nella fase più importante del mio percorso accademico.*

*Grazie al mio correlatore, il Dott. Riccardo Monterubbianesi e alla Dott.ssa Flavia Vitiello, per i loro preziosi consigli e per il grande supporto alla stesura di questa tesi, dimostrandosi molto disponibili in ogni momento per aiutarmi nel portare a termine questo lavoro.*

*Grazie a mamma, che mi sei sempre stata vicino e sei sempre riuscita a capirmi al volo in ogni circostanza e in ogni problema che mi si fosse presentato davanti.*

*Grazie a papà, che con la tua calma e saggezza sei sempre riuscito ad aiutarmi nel trovare la retta via quando alle volte la nebbia era tale da sopraffare ogni possibile visuale.*

*Grazie a Chiara, sorellona, che con la tua caparbia e tenacia sei sempre stata un modello da seguire e da cui prendere ispirazione.*

*Grazie ad Andrea, ormai fratello acquisito, che da ormai qualche anno sei diventato non solo per mia sorella ma anche per me una delle poche certezze su cui io possa contare.*

*Grazie nonni, Ezio e Claudia, per essere soprattutto in questi ultimi anni una base su cui potersi sempre appoggiare, e grazie a tutti gli altri miei parenti, per essere sempre stati presenti nei momenti in cui la famiglia si riconosce e si fa sentire.*

*Grazie Miele, fratellino, che con la tua voglia asfissiante di giocare hai sempre risvegliato in me quella parte che lo stress quotidiano cerca ogni volta di far tacere.*

*Grazie anche ai miei amici e alla mia fidanzata, che siete parte integrante della mia vita e mi avete sostenuto e incoraggiato in questo viaggio. Senza di voi, tutto sarebbe stato molto più difficile.*

*Grazie anche a voi, colleghi e colleghe, a chi è rimasto e chi ha cambiato percorso, ne abbiamo passate tante insieme.*

*Grazie a chi so che, pur non essendo più in questo mondo, mi sostiene e mi incoraggia da lassù.*

*Infine, grazie nonno Sergio, che ogni giorno vegli su di me e mi ispiri ad essere un uomo migliore. Sei e sarai sempre il modello a cui ispirarmi. Ogni volta che ho dubbi, incertezze, problemi...mi basta guardare la mano destra, e ogni cosa si può risolvere.*

*A voi, tutti, va la mia immensa e profonda gratitudine.*