



Student doctorand,
Şachir Erdogan Elvis

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ

Studii asupra posibilităților de utilizare a speciei *Epilobium parviflorum* Schreb în terapia alternativă a afecțiunilor endodontice

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător de doctorat,

Prof. univ. dr. Victoria Badea

Student doctorand,

Erdogan Elvis Şachir

CONSTANȚA

2020

Studii asupra posibilităților de utilizare a speciei *Epilobium parviflorum* Schreb în terapia alternativă a afecțiunilor endodontice – Rezumat

CUPRINS

LISTA DE LUCRĂRI PUBLICATE DIN DOMENIUL TEZEI DE DOCTORAT	4
ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT	8
INTRODUCERE.....	9
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Bacterii. Fiziologia bacteriană	12
1.1. <i>Biofilme bacteriene</i>	13
1.2. <i>Comunicarea interbacteriană</i>	17
1.3. <i>Fiziopatogenia infecției endodontice</i>	25
2. Endodontia în contextul patologiei oro-dentare și în contextul bolilor sistemice	29
2.1. <i>Infecțiile endodontice în contextul patologiei orale</i>	29
2.2. <i>Infecțiile endodontice și patogenia bolilor sistemice</i>	33
2.3. <i>Accidente și complicații produse de agenții dezinfectanți utilizați în lavajul endodontic</i>	34
3. Plantele medicinale.....	36
4. <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb – particularități fitochimice și activitate farmacodinamică	38
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
Ipoteza de lucru, scopul și obiectivele tezei de doctorat	42
Capitolul 1. Studii privind efectul antibacterian al extractelor vegetale obținute din <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb.....	43
<i>Introducere. Ipoteza de lucru. Scopul studiului. Obiective</i>	43
1.1. <i>Material și metodă</i>	44
1.1.1. <i>Recoltarea plantei și realizarea extractelor din <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb</i>	44
1.1.2. <i>Determinarea conținutului de compuși bioactivi din extractele vegetale obținute din <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb</i>	48
1.1.3. <i>Realizarea testelor bacteriologice</i>	48
1.2. <i>Rezultate obținute</i>	53
1.2.1. <i>Cuantificarea polifenolilor totali în cele trei tipuri de extracte vegetale</i>	53
1.2.2. <i>Cuantificarea flavonoidelor totale</i>	55
1.2.3. <i>Rezultatele testării efectului antibacterian al extractelor vegetale din <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb</i>	57
1.2.4. <i>Corelații între conținutul total de polifenoli din extractele vegetale obținute din <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb și acțiunea antibacteriană</i>	59
1.2.5. <i>Corelații între conținutul total de flavonoide din extractele vegetale și acțiunea antibacteriană</i>	60
1.2.6. <i>Rezultate privind studiul comparativ între efectul antibacterian al soluțiilor de testat și efectul antibacterian al antisepticelor uzuale utilizate în practica curentă a medicinei dentare: NaOCl 5,25%, CHX 2%, NaOCl 2 %</i>	61



1.2.7. Rezultatele privind evaluarea semicantitativă a efectului antibacterian al soluțiilor testate.....	63
1.3. Discuții.....	65
1.4. Concluzii.....	67
Capitolul 2. Evaluarea in vitro a citotoxicității extractului vegetal obținut din Epilobium parviflorum Schreb.....	68
Introducere. Ipoteza de lucru. Scopul studiului. Obiectiv.....	68
2.1. Material și metodă.....	69
2.2. Rezultate obținute.....	72
2.3. Discuții.....	75
2.4. Concluzii.....	75
Capitolul 3. Studiu in vivo privind toxicitatea extractului vegetal obținut din Epilobium parviflorum Schreb.....	76
Introducere. Ipoteza de lucru. Scopul studiului. Obiective.....	76
3.1. Material și metodă.....	77
3.1.1. Evaluarea toxicității la nivelul alveolei dentare post-extracționale.....	78
3.1.2. Evaluarea toxicității la nivel hepatic.....	80
3.2. Rezultate.....	81
3.2.1. Toxicitatea la nivelul alveolei dentare post-extracționale.....	81
3.2.2. Toxicitatea la nivel hepatic.....	87
3.3. Discuții.....	93
3.4. Concluzii.....	94
Capitolul 4. Radioimagistica în evaluarea efectului terapeutic al extractului vegetal obținut din Epilobium parviflorum Schreb.....	95
Introducere. Ipoteza de lucru. Scopul studiului. Obiectiv.....	95
4.1. Material și metodă.....	96
4.2. Rezultate.....	102
4.2.1. Indexul periapical.....	102
4.2.2. Determinarea întinderii leziunii periapicale exprimată în mm ²	112
4.3. Discuții.....	120
4.4. Concluzii.....	121
CONCLUZII GENERALE.....	122
ORIGINALITATEA TEZEI DE DOCTORAT.....	124
BIBLIOGRAFIE.....	126
INDEX DE FIGURI ÎN TEXT.....	143
INDEX DE TABELE ÎN TEXT.....	146
INDEX DE GRAFICE ÎN TEXT.....	148

Studii asupra posibilităților de utilizare a speciei *Epilobium parviflorum* Schreb în terapia alternativă a afecțiunilor endodontice – Rezumat

Motto:

“Medicul îngrijește, natura vindecă.”

(Hippocrates)

La realizarea acestei teze de doctorat am beneficiat de ajutorul unor oameni cu admirabile calități profesionale și morale, cărora doresc să le mulțumesc pe această cale.

În primul rând doresc să îi mulțumesc din toată inima doamnei Prof.univ.dr. Badea Victoria pentru dăruirea cu care m-a îndrumat în studiile efectuate pe parcursul acestor ani și pentru fermitatea și sinceritatea cu care m-a sprijinit în momentele de cumpănă.

Sincere și deosebite gânduri de mulțumire le îndrept către doamna Decan, Prof.univ.dr. Caraiane Aureliana care mi-a călăuzit fiecare pas pe tot parcursul studiilor doctorale.

Un gând cald de mulțumire le adresez doamnei Prof.univ.dr. Vataman Maria și doamnei Șl.dr. Aminov Liana pentru ajutorul acordat în coordonarea și realizarea studiului privind terapia endodontică.

Mulțumesc de asemenea, domnului As.univ.dr. Radu Marius de la Biobaza din cadrul Universității “Ovidius” Constanța pentru disponibilitatea, profesionalismul și desfășurarea în cele mai bune condiții a studiilor realizate pe animalele de laborator.

Le mulțumesc coordonatorilor pentru răbdarea cu care au analizat fiecare studiu precum și pentru sfaturile acordate la fiecare susținere a rapoartelor de cercetare.

În paralel cu cercetarea doctorală am finalizat pregătirea în specialitatea Endodonție și consider astfel că toate cunoștințele acumulate în specialitate m-au ajutat în realizarea tezei de doctorat.

În încheiere, dar nu în ultimul rând doresc să mulțumesc familiei mele și tuturor celor apropiați care m-au susținut în toată această perioadă importantă din evoluția mea profesională și didactică.



INTRODUCERE

În prezent, există o tendință ascendentă privind utilizarea plantelor în substituirea și/sau completarea acțiunii medicamentelor de sinteză, deoarece acestea pe lângă efectele benefice terapeutice au și efecte secundare și adverse. Specialiștii în domeniu recomandă utilizarea remediilor naturale ca adjuvant la terapia clasică, cu atât mai mult cu cât acțiunea antibacteriană a extractelor de plante ar putea limita exinderea rezistenței bacteriene la antibiotice, problemă care a dominat al doilea mileniu și persistă într-o tendință ascendentă în cel de-al treilea mileniu [1].

Pierre Fauchard a introdus pentru prima dată conceptul de endodonție și este denumit părintele stomatologiei moderne; a scris prima carte despre stomatologie numită “Le Chirurgien Dentiste” în 1728, în care descrie în mod științific patologia pulpară precum și posibilitatea de îndepărtare a țesutului pulpar [2].

Afecțiunile endodontice periapicale au constituit mereu o temă prioritară pentru medicii stomatologi care s-au preocupat constant de ameliorarea acestor suferințe prin mijloace care s-au îmbunătățit tehnic de-a lungul timpului. Numeroase experimente au fost realizate în timp, pornind de la tratamentele empirice și până la tehnicile moderne utilizate în prezent. Acestea au avut la bază noile descoperiri legate de descifrarea în totalitate a structurii țesuturilor componente ale complexului pulpo-dentinar și periradicular precum și o înțelegere din ce în ce mai bună a impactului pe care afecțiunile endodontice îl au în perturbarea homeostaziei cavității oro-dentare precum și a homeostaziei întregului organism [3].

În prezent este unanim acceptat la nivel mondial faptul că PA este o consecință a infecției bacteriene la nivelul spațiului endodontic; din aceste considerente, identificarea celor mai eficiente tehnici pentru îndepărtarea biofilmului bacterian din spațiul endodontic ar putea fi una din soluțiile terapeutice cele mai eficiente pentru prevenirea infecțiilor endodontice [5].

Descoperirea de noi antibiotice rămâne o provocare majoră pentru medici, farmaciști, chimiști și specialiști în genetică; în acest context planetele pot reprezenta o sursă valoroasă de compuși naturali biologici activi care pot fi utilizați ca agenți terapeutici

alternativi sau ca nuclee de bază pentru noi produse de sinteză cu activitate antibacteriană sporită și efecte secundare cât mai reduse [6,7].

În categoria plantelor cu proprietăți antibacteriene, antiinflamatorii și antioxidante se regăsește și *Epilobium parviflorum* Schreb. În literatura de specialitate accesată există date empirice care arată că această plantă a fost utilizată în medicina tradițională în tratarea diferitelor afecțiuni, fără să fie precizate principiile active care generează procesele de ameliorare sau vindecare a bolilor [8,9,10] .

PARTEA GENERALĂ

În primul capitol al tezei este descrisă fiziologia bacteriană, biofilmul bacterian și speciile bacteriene implicate în patologia endodontică. Un element de actualitate este reprezentat de comunicarea interbacteriană ce determină o nouă perspectivă în aplicarea schemelor terapeutice, îmbunătățind efectul bactericid al antibioticelor; inhibarea comunicării putându-se realiza prin interferarea căilor de semnalizare sau cu ajutorul moleculelor de semnal.

Un alt element important descris în partea generală îl constituie afecțiunile endodontice în contextul patologiei oro-dentare și în contextul bolilor sistemice.

Către finalul părții generale au fost prezentate proprietățile morfologice și chimice ale plantei *Epilobium parviflorum* Schreb.

PARTEA PERSONALĂ

Partea a doua a tezei este structurată în 4 studii astfel:

-identificarea și cuantificarea substanțelor cu efect antibacterian în extractele vegetale obținute din *Epilobium parviflorum* Schreb și demonstrarea proprietăților antibacteriene;

-evaluarea citotoxicității in vitro a extractului vegetal obținut din *Epilobium parviflorum* Schreb;



-evaluarea toxicităţii în vivo a extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb;

-studiu complex prin examene de radioimagică, privind eficacitatea activităţii antibacteriene a extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb.

Studiul I. Evaluarea efectului antibacterian al extractelor vegetale obţinute din *Epilobium parviflorum* Schreb

Ipoteza de lucru: extractele obţinute din *Epilobium parviflorum* Schreb au efect pe specii bacteriene implicate în patologia endodontică, efect comparativ cu antisepticele uzuale folosite în practica curentă endodontică.

Scopul studiului: utilizarea extractelor vegetale, obţinute din *Epilobium parviflorum* Schreb, ca bază de folosinţă alternativă în perspectivă în tratamentul patologiei endodontice.

1.1. Material şi metodă

1.1.1. Recoltarea plantei şi realizarea extractelor din *Epilobium parviflorum* Schreb

Epilobium parviflorum Schreb este o plantă care face parte din arealul României. Planta este întâlnită în zonele umede din lungul văilor colinare şi montan inferioare, din Transilvania, Muntenia, Moldova, precum şi în Câmpia Română, Dobrogea [99].

▪ Realizarea extractului apos

Descrierea tehnicii macerării duble: produsul extras este amestecat mai întâi cu 1/2-2/3 din cantitatea totală de solvent, după care lichidul se separă şi reziduul se va presa. Acesta se va pune în contact cu restul de solvent, obţinându-se astfel o nouă cantitate de soluţie extractivă. Cele două lichide extractive se vor reuni şi se vor filtra după un repaus de 24 de ore [101].

▪ Realizarea extractului hidroalcoolic

Timpul de extracție cu alcool și apă este de 10 zile, agitând de 3-4 ori pe zi. După o perioadă de extracție mai activă datorită pătrunderii solventului prin pereți și difuziunii soluției mai concentrate în exterior, se stabilește un echilibru între cele două concentrații, din interiorul și exteriorul produsului vegetal și dizolvarea extractivă stagnează [101].

▪ **Realizarea extractului hidroalcoolic ultrasonicat**

Extracția asistată de ultrasunete permite solventului să pătrundă prin pereții celulari, iar bulele produse de cavitația acustică favorizează ruperea peretelui celular și eliberarea compușilor activi, determinând astfel creșterea randamentului de extracție [104].

1.1.2. Determinarea conținutului de compuși bioactivi din extractele vegetale obținute din *Epilobium parviflorum* Schreb

• **Determinarea polifenolilor totali**

Metoda de testare Folin-Ciocalteu este cea mai simplă metodă disponibilă pentru măsurarea conținutului fenolic din produse organice [106].

• **Determinarea flavonoidelor totale**

Pentru determinarea flavonoidelor totale s-a utilizat metoda de testare Folin-Ciocalteu [106].

1.1.3. Realizarea testelor bacteriologice

➤ **Recoltarea produselor patologice**

Produsul patologic, dentină infectată a fost recoltat cu ajutorul unui ac steril tip pilă Kerr, care ulterior a fost introdus într-un recipient cu mediu de cultură și transportat către laboratorul de Microbiologie al Facultății de Medicină Dentară din cadrul Universității "Ovidius" din Constanța.

➤ **Tehnica identificării bacteriologice**



- **Tehnica testării efectului antibacterian al soluţiilor apoase şi hidroalcoolice obţinute din *Epilobium parviflorum* Schreb**
- **Tehnica prelevării probelor pentru evaluarea semicantitativă a efectului antibacterian al soluţiilor testate**

1.2. Rezultate obţinute şi discuţii

Cea mai mare cantitate de polifenoli şi flavonoide l-a avut extractul hidroalcoolic, urmat de cel ultrasonicat. Extractul apos din *Epilobium parviflorum* Schreb conţine cea mai redusă cantitate de polifenoli şi flavonoide totale.

Extracatele vegetale obţinute din *Epilobium parviflorum* Schreb au cu certitudine proprietăţi antibacteriene.

STUDIUL II. Evaluarea *in vitro* a citotoxicităţii extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb

Ipoteza de lucru este că tototoxicitatea extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb este mai redusă decât a antisepticelor uzuale folosite în lavajul endodontic.

Scopul general al studiului este evaluarea *in vitro* a citotoxicităţii extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb, ce poate fi utilizat ca alternativă la soluţiile antiseptice de lavaj clasice, în terapia medicamentoasă endodontică.

2.1. Material şi metodă

○ Prelucrarea extractului vegetal din *Epilobium parviflorum* Schreb. Culturi celulare

În testele de citotoxicitate a fost folosită o linie celulară de cultură achiziţionată de la banca de celule ATCC, şi anume L929 cu morfologie de tip fibroblast (ATCC® CCL-1™).

○ Metoda de testare MTT. Evaluare microscopică

Viabilitatea celulelor tratate 24 de ore cu extractul în diferite concentrații a fost măsurată folosind 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difenil tetrazoliu (MTT). Analiza se bazează pe reducerea unei sări galbene de tetrazoliu MTT la formazan de culoare albastră, realizată de enzime intracelulare, în special cele din mitocondrii [117].

2.2. Rezultate obținute și discuții

Absența citotoxicității extractului vegetal oferă posibilitatea folosirii acestuia în terapia endodontică, ca o alternativă la soluțiile de lavaj clasice.

STUDIUL III. Studiu in vivo privind toxicitatea extractului vegetal obținut din *Epilobium parviflorum* Schreb

Ipoteza de lucru: toxicitatea extractului vegetal obținut din *Epilobium parviflorum* Schreb este mai redusă decât a pastelor antiseptice resorbabile utilizate în terapia endodontică.

Scopul studiului: este de a demonstra absența toxicității in vivo, pe animalele de laborator.

3.1. Material și metodă

▪ Material biologic utilizat

Animalele folosite în modelul nostru experimental au fost șobolani linia albinos de Wistar care au fost crescuți și întreținuți în Biobaza Universității “Ovidius” din Constanța, respectându-se normele de igienă, alimentație și cazare impuse de legislația comunitară.

3.1.1. Evaluarea toxicității la nivelul alveolei dentare post-extracționale

- **Extracția incisivilor maxilari**
- **Sacrificarea animalelor și realizarea lamelor pentru examenul histologic**



3.1.2. Evaluarea toxicităţii la nivel hepatic

➤ Prepararea pastelor antiseptice resorbabile

Testarea toxicităţii

S-a realizat conform metodei de testare a toxicităţii medicamentelor prin plasarea substanţelor de testat sub dermic [127].

➤ Sacrificarea animalelor şi realizarea lamelor pentru examenul histologic

Fragmentul recoltat a fost fixat în formaldehidă 10% pentru o durată de 24 de ore după care s-a trecut la prelucrarea probelor în vederea includerii în parafină, secţionare şi colorare cu HE [128].

Preparatele histologice au fost evaluate cu ajutorul microscopului optic iar rezultatele sunt prezentate şi interpretate, lot experimental în raport cu lotul martor.

3.2. Rezultate şi discuţii

Procesul de vindecare postextraţională s-a produs mai repede la lotul în care s-a aplicat extractul vegetal deshidratat.

Extractul vegetal din *Epilobium parviflorum* Schreb nu este toxic hepatic.

STUDIUL IV. Radioimagistica în evaluarea efectului terapeutic al extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb

Ipoteza de lucru: activitatea antibacteriană a extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb este asemănătoare sau mai mare decât a pastelor antiseptice clasice resorbabile.

Scopul studiului: este de a verifica, prin examene de radioimagistică, activitatea antibacteriană a extractului vegetal obţinut din *Epilobium parviflorum* Schreb în comparaţie cu trei paste antiseptice resorbabile.

4.1. Material și metodă

➤ Delimitarea lotului de studiu

➤ Examinarea clinică

Examinarea clinică a urmărit obținerea unor informații cât mai complete în vederea stabilirii diagnosticului având la bază etapele de anamneză, examenele clinice exo și endoorale.

➤ Examinarea radiografiilor retroalveolare preterapiei endodontice

În cadrul examinării paraclinice au fost folosite radiografiile retroalveolare digitale realizate într-un centru de radioimagnostică acreditat de Comisia Națională pentru Controlul Activităților Nucleare utilizând un tun de radiații și un senzor RVG.

➤ Înregistrarea scorului indexului periapical (PAI)

Statusul periapical a fost evaluat pe baza indexului periapical introdus de Ørstavik D. și colaboratorii; acesta este alcătuit dintr-un sistem de șabloane cu care se realizează comparația parodontitelor apicale pe radiografii iar în funcție de similitudinea între radiografiile de referință și cea de comparat este validată încadrarea într-o anumită clasă.

➤ Terapia endodontică chemo-mecanică și medicamentoasă

4.2. Rezultate obținute și discuții

Examenul clinic a relevat absența durerii la percuția în ax și transversală, absența mobilității dentare acolo unde preoperator a existat, neînregistrându-se semne clinice vizibile de eșec al tratamentului endodontic.

Extractul vegetal din *Epilobium parviflorum* Schreb utilizat în terapia endodontică a avut efect pozitiv prin reducerea indexului periapical (PAI).

CONCLUZII FINALE

1. Toate cele trei extracte vegetale obținute din *Epilobium parviflorum* Schreb conțin polifenoli și flavonoide.



2. Cea mai mare cantitate de polifenoli și flavonoide l-a avut extractul vegetal hidroalcoolic.

3. Nu există diferențe semnificative privind conținutul total de polifenoli și flavonoide între extracul vegetal hidroalcoolic și extractul vegetal hidroalcoolic ultrasonicat.

4. Extractele vegetale obținute din *Epilobium parviflorum* Schreb au cu certitudine proprietăți antibacteriene.

5. Nu există diferențe privind eficacitatea efectului antibacterian între extractul vegetal hidroalcoolic și extractul vegetal hidroalcoolic ultrasonicat.

6. Extractul vegetal hidroalcoolic a avut cea mai bună activitate antibacteriană.

7. Cele mai sensibile specii bacteriene au fost reprezentate de cele aparținând grupului de coci Gram pozitivi.

8. Absența citotoxicității extractului vegetal a fost demonstrată atât in vitro cât și in vivo (șobolani Wistar), ceea ce oferă posibilitatea folosirii acestuia în terapia endodontică ca soluție de lavaj, alternativă.

9. Extractul vegetal deshidratat din *Epilobium parviflorum* Schreb scade intensitatea procesului inflamator postextrațional.

10. Procesul de vindecare postextrațională s-a produs mai repede la lotul în care s-a aplicat extractul vegetal deshidratat.

11. Extractul vegetal din *Epilobium parviflorum* Schreb utilizat în terapia endodontică a avut efect pozitiv prin reducerea indexului periapical și a întinderii leziunii periapicale.

12. Eficiența terapeutică a extractului vegetal deshidratat din *Epilobium parviflorum* Schreb este apropiată cu cea a substanțelor folosite în terapia endodontică clasică.

13. Rezultatele obținute susțin ideea utilizării extractului vegetal din *Epilbium parviflorum* Schreb în terapia endodontică ca alternativă la substanțele convenționale sau în asociere cu acestea pentru a potența vindecarea periapicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Fatemeh Jamshidi-Kia, Zahra Lorigooini, Hossein Amini-Khoei, Medicinal plants: Past history and future perspective, J Herbmed Pharmacol. 2018; 7(1): 1-7, doi: 10.15171/jhp.2018.01, <https://doi.org/10.15171/jhp.2018.01>
2. Aliuddin, Syed & Prakash, Prashanth & Mohiuddin, Sana & Ravula, Sandeep & Nallamilli, Leela & Dutt, Anil. (2017). Historical Milestones in Endodontics: Review of Literature. International Journal of Preventive and Clinical Dental Research. 4. 56-58. 10.5005/jp-journals-10052-0081.
3. Gutmann, James. (2008). History of endodontics. Ingle's Endodontics.
4. Patel, S., Arias, A., Whitworth, J., & Mannocci, F. (2020). Outcome of endodontic treatment – the elephant in the room. International Endodontic Journal, 53(3), 291–297. doi:10.1111/iej.13238, <https://doi.org/10.1111/iej.13238>
5. Constantin Mihai, Cristian Constantin Budacu, Gheorghe Raftu, SURGICAL TREATMENT PRINCIPLES IN PERIAPICAL ENDODONTIC PATHOLOGY, Romanian Journal of Oral Rehabilitation, Vol. 11, No. 1, January - March 2019.
6. Oprică L., Metaboliți secundari din plante, origine, structură, funcții, Editura Universității Alexandru Ioan Cuza Iași, 2016; ISBN:978-606-714-253-2.
7. Kunjachan S, Rychlik B, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Multidrug resistance: Physiological principles and nanomedical solutions. Adv Drug Deliv Rev 2013;65:1852-1865.
8. Cando, D., Morcuende, D., Utrera, M., Estevez, M., 2014. Eur. Food Res. Technol.238, 741.
9. Vilma Kaškonienė, Audrius Maruška, Ieva Akuņeca, Mantas Stankevičius, Ona Ragažinskienė, Violeta Bartkuvienė, Olga Kornyšova, Vitalis Briedis & Rasa Ugenskienė (2016), Screening of antioxidant activity and volatile compounds composition of *Chamerion angustifolium*(L.) Holub ecotypes grown in Lithuania, Natural Product Research, 30:12, 1373-1381, DOI: 10.1080/14786419.2015.1058792, <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1058792>
10. V. Steenkamp, M.C. Gouws, M. Gulumian, E.E. Elgorashi and J. van Staden, Studies on antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis,



JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, FEBRUARY 2006, Impact Factor: 3.

doi: 10.1016/j.jep.2005.07.007.

Source: PubMed.,

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.07.007>

11. Dumitru Buiuc, Marian Neguţ, *Tratat de microbiologie clinică*, Ediția a III-a, 2017, Editura Medicală.
12. Harpreet Singh, *Microbiology of Endodontic Infections*, Journal of Dental and Oral Health, 2016, ISSN: 2369-4475
13. Dioguardi, M.; Di Gioia, G.; Illuzzi, G.; Arena, C.; Caponio, V.C.A.; Caloro, G.A.; Zhurakivska, K.; Adipietro, I.; Troiano, G.; Lo Muzio, L. *Inspection of the Microbiota in Endodontic Lesions*. Dent. J. 2019, 7, 47, DOI: 10.3390/dj7020047, <https://doi.org/10.3390/dj7020047>
14. Tronstad, Leif & Barnett, Frederic & Riso, Kenneth & Slots, Jorgen. (1987). *Extraradicular endodontic infection*. Endodontics & dental traumatology. 3. 86-90. doi: 10.1111/j.1600-9657.1987.tb00549.x, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1987.tb00549.x>
15. Bammann LL, Estrela C., *Microbiological aspects in endodontics: Endodontic Science*, (edition 2) 2009; Vol 1:258–81.
16. Gomes, B. P.F.A. and Pinheiro, E. T. (2017) *Extraradicular Endodontic Infections*, in *Endodontic Microbiology* (ed A. F. Fouad), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA., doi: 10.1002/9781119080343.ch6, <https://doi.org/10.1002/9781119080343.ch6>
17. Jhajharia, Kapil & Parolia, Abhishek & Shetty, K & Mehta, Lata. (2015). *Biofilm in endodontics: A review*. Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry. 5. 1-12. 10.4103/2231-0762.151956, <https://doi.org/10.4103/2231-0762.151956>
18. Miquel S, Lagrèfeuille R, Souweine B, Forestier C (2016) *Anti-biofilm activity as a health issue*. Front Microbiol 7:592. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00592>
19. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jali F, Imran M, Nazaw MA, Hussain T, AliM, RafiqM, KamilMA (2018) *Bacterial biofilm and associated infections*. J Chin Med Assoc 81(1):7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>

20. Song F, Koo H, Ren D (2015) Effects of material properties on bacterial adhesion and biofilm formation. *J Dent Res* 94(8):1027–1034. <https://doi.org/10.1177/0022034515587690>
21. Koo H, Allan RN, Howlin RP, Stoodley P, Hall-Stoodley L (2017) Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol* 15(12):740–755. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.99>
22. Rewak-Soroczyńska J, Paluch E, Siebert A, Szalkiewicz K, Oblak E (2019) Biological activity of glycine and alanine derivatives of quaternary ammonium salts (QASs) against microorganisms. *Lett Appl Microbiol* 69(3):212–220. <https://doi.org/10.1111/lam.13195>
23. Lear, G; Lewis, GD (editor) (2012). *Microbial Biofilms: Current Research and Applications*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-96-7.
24. Marsh PD1, Zaura E *J.Clin.Periodontol.* 2017 Mar;44 Suppl 18:S12-S22. doi: 10.1111/jcpe.12679. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease, <https://doi.org/10.1111/jcpe.12679>
25. Yeon-Jee Yoo, Hiran Perinpanayagam, Soram Oh, A-Reum Kim, Seung-Hyun Han, Kee-Yeon Kum, Endodontic biofilms: contemporary and future treatment options, *Restor Dent Endod.* 2019 Feb;44(1):e7, pISSN 2234-7658·eISSN 2234-7666, <https://doi.org/10.5395/rde.2019.44.e7>
26. Prasanna Neelakantan, Monica Romero, Jorge Vera, Umer Daoood, Asad U. Khan, Aixin Yan and Gary Shun Pan Cheung, Biofilms in Endodontics—Current Status and Future Directions, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1748; doi:10.3390/ijms18081748, <https://doi.org/10.3390/ijms18081748>
27. Xiuliang Huang, Olivia P Duddy, Justin E Silpe, Jon E Paczkowski, Jianping Cong, Brad R. Henke and Bonnie L Bassler, Mechanism underlying autoinducer recognition in the *Vibrio cholerae* DPO-VqmA quorum-sensing pathway, *J. Biol. Chem.* published online January 21, 2020, doi: 10.1074/jbc.RA119.012104, <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.012104>
28. Li T, Wang D, Liu N, Ma Y, Ding T, Mei Y, Li J (2018) Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas*



- fluorescens by cinnamaldehyde. *Int J Food Microbiol* 269:98–106.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.01.023>
29. Derek Fleming and Kendra P. Rumbaugh, Approaches to Dispersing Medical Biofilms, *Microorganisms* 2017, 5, 15; doi: 10.3390/microorganisms5020015, <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020015>
30. Buret, A.G., Motta, J., Allain, T. et al. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron?. *J Biomed Sci* 26, 1 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0495-4>
31. Karatan E, Watnick P (June 2009). "Signals, regulatory networks, and materials that build and break bacterial biofilms". *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 73 (2): 310–47. doi:10.1128/MMBR.00041-08. PMC 2698413. PMID 19487730. <http://mmbbr.asm.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=19487730>
32. Davies DG, Marques CN (March 2009). "A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms". *Journal of Bacteriology* 191 (5): 1393–403. doi:10.1128/JB.01214-08. PMC 2648214. PMID 19074399. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=2648214>
33. Shadaba Asad and Steven M Opal, Bench-to-bedside review: Quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection. *Critical Care* 2008, 12:236 doi:10.1186/cc7101, published 35, 10.1177/0022034519880157, <https://doi.org/10.1186/cc7101>
34. Charlton, S., White, M. A., Jana, S., Eland, L. E., Jayathilake, P. G., Burgess, J. G., Chen, J., Wipat, A., & Curtis, T. P. (2019). Regulating, Measuring, and Modeling the Viscoelasticity of Bacterial Biofilms. *Journal of bacteriology*, 201(18), e00101-19. <https://doi.org/10.1128/JB.00101-19>
35. Diaz PI, Valm AM., Microbial Interactions in Oral Communities Mediate Emergent Biofilm Properties., *J.Dent.Reschers* 2020 Jan;99(1):18-25. doi: 10.1177/0022034519880157. Epub 2019 Oct 7, <https://doi.org/10.1177/0022034519880157>
36. Miller DP, Fitzsimonds ZR, Lamont RJ., Metabolic Signaling and Spatial Interactions in the Oral Polymicrobial Community, *J.Dent.Reschers* 2019

Nov;98(12):1308-1314. doi: 10.1177/0022034519866440. Epub 2019 Jul 29,
<https://doi.org/10.1177/0022034519866440>

37. Abisado RG, Benomar S, Klaus JR, Dandekar AA, Chandler JR (2018) Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. *mBio* 9(3): e02331-17.
<https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>
38. Reuter K, Steinbach A, Helms V (2016) Interfering with bacterial quorum sensing. *Perspect Medicin Chem* 8:1–15. <https://doi.org/10.4137/PMC.s13209>
39. E. Paluch, J. Rewak-Soroczyńska, I. Jędrusik, E. Mazurkiewicz, K. Jermakow, Prevention of biofilm formation by quorum quenching, *Applied Microbiology and Biotechnology* (2020) 104:1871–1881, <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10349-w>
40. Pappenfort K, Bassler B (2016) Quorum-sensing signal-response systems in gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol* 14(9):576–588.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>.
41. <https://thebiologynotes.com/quorum-sensing-in-bacteria/>
42. Rehman ZU, Leiknes T (2018) Quorum-quenching bacteria isolated from Red Sea sediments reduce biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol* 9:1354. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01354>
43. Sumaya Abusrewil, Om Alkhair Alshanta, Khawlah Albashaireh, Saeed Alqahtani, Christopher J. Nile, James Alun Scott & William McLean (2020): Detection, treatment and prevention of endodontic biofilm infections: what's new in 2020?, *Critical Reviews in Microbiology*, <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1739622>
44. July Fong, Chaodong Zhang, Renliang Yang, Zhao Zhi Boo, Soon Keat Tan, Thomas E. Nielsen, Michael Givskov, Xue-Wei Liu, Wu Bin, Haibin Su & Liang Yang, Combination Therapy Strategy of Quorum Quenching Enzyme and Quorum Sensing Inhibitor in Suppressing Multiple Quorum Sensing Pathways of *P. aeruginosa*, *SCIeNTIfIC REPOrTS*, (2018), 8:1155, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19504-w>
45. Xihong Zhao, Zixuan Yu, Tian Ding, Review Quorum-Sensing Regulation of Antimicrobial Resistance in Bacteria, *Microorganisms* 2020, 8, 425;
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8030425>



46. Bodede O, Shaik S, Chenia H, Singh P, Moodley R (2018) Quorum sensing inhibitory potential and in silico molecular docking of flavonoids and novel terpenoids from *Senegalia nigrescens*. *J Ethnopharmacol* 216:134–146. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.031>
47. Asfour HZ. Anti-Quorum Sensing Natural Compounds. *J Microsc Ultrastruct*. 2018 Jan-Mar;6(1):1-10. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_10_18. PMID: 30023261; PMCID: PMC6014249, https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_10_18
48. Liu Wenzheng, Røder Henriette L., Madsen Jonas S., Bjarnsholt Thomas, Sørensen Søren J., Burmølle Mette, Interspecific Bacterial Interactions are Reflected in Multispecies Biofilm Spatial Organization, *Frontiers in Microbiology*, 2016, doi: 10.3389/fmicb.2016.01366, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01366>
49. Brackman G, Coenye T (2015a) Inhibition of quorum sensing in *Staphylococcus* spp. *Curr Pharm Des* 21(16):2101–2108, <https://doi.org/10.2174/1381612821666150310101014>
50. Dahlen G, Moller A., Jr . Microbiology of endodontic infection. In: Slots J, Taubman MA, editors. *Contemporary Oral Microbiology and immunology*. St. Louis: Mosby year Book Inc; 1991. pp. 444–55.
51. Pavena Chivatxaranukul, Stuart G. Dashper, Harold Henry Messer, Dentinal tubule invasion and adherence by *Enterococcus faecalis*., *Materials Science, Medicine* Published in *International endodontic journal*, 2008, DOI:10.1111/j.1365-2591.2008.01445.x, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01445.x>
52. Anderi Iliescu, *Tratat de Endodonție*, Editura Medicală 2015, volumul 1, volumul 2.
53. Ujjwal Das, Saswati Mukherjee Das, An Overview on Endo-Perio Interrelationship - A Multidisciplinary Approach, *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 17, Issue 12 Ver. 9 (December. 2018), PP 15-21, DOI: 10.9790/0853-1712091521, www.iosrjournals.org
54. Ayush Goyal, John V. George, Ritu Singh, *The Endodontic-Periodontal Interrelationships - A comprehensive review*, LAP LAMBERT Academic

Publishing, 2016, ISBN-13: 978-3-659-87082-8, ISBN-10: 365987082X, EAN: 9783659870828.

55. Khalid S. Al-Fouzan, "A New Classification of Endodontic-Periodontal Lesions", International Journal of Dentistry, vol. 2014, Article ID 919173, 5 pages, 2014.doi:10.1155/2014/919173, <https://doi.org/10.1155/2014/919173>
56. Hand AR, Frank ME, Goldberg M. Dentin, pulp, and tooth pain. In "Fundamentals of oral histology and physiology". First edition. Chapter 5. John Wiley & sons, Blackwell inc. 2014;85-112.
57. Goldberg M. Pulp anatomy and characterization of pulp cells, in: "Biology, pathology, and regenerative therapies". Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. 2014; 13-33.
58. Goldberg M. Root Canal Treatment (RCT): From Traditional Endodontic Therapies to Innovating Pulp Regeneration. Journal of Dentistry & Oral Disorders.2016;2(5):1024.
59. Colombo JS, Moore AN, Hartgerink JD, D'Souza RN, Scaffolds to control inflammation and facilitate dental pulp regeneration. J Endod. 2014; 40:6-12.
60. Bun San Chong, Harty's Endodontics in Clinical Practice, Elsevier 2017, Seventh Edition
61. TMA, Saoud & Ricucci, Domenico & Lin, Louis & Gaengler, Peter. (2016). Regeneration and Repair in Endodontics—A Special Issue of the Regenerative Endodontics—A New Era in Clinical Endodontics. Dentistry Journal. 4. 1-15. doi: 10.3390/dj4010003, <https://doi.org/10.3390/dj4010003>
62. European Society of Endodontology developed by:Segura-Egea JJ, Gould K, Hakan Şen B, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, Sunay H, Tjäderhane L, Dummer PMH. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. International Endodontic Journal, 2017, doi:10.1111/iej.12781, <https://doi.org/10.1111/iej.12781>
63. Nadia Chugal, Louis M Lin , Endodontic Prognosis Clinical Guide for Optimal Treatment Outcome, 2017,ISBN: 978-3-319-42410-1 (Print) 978-3-319-42412-5 (Online).



64. Saoud, T. M., Martin, G., Chen, Y.-H. M., Chen, K.-L., Chen, C.-A., Songtrakul, K., Lin, L. M. (2016). Treatment of Mature Permanent Teeth with Necrotic Pulps and Apical Periodontitis Using Regenerative Endodontic Procedures: A Case Series. *Journal of Endodontics*, 42(1), 57–65. doi:10.1016/j.joen.2015.09.015, <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.09.015>
65. Vishal Sahayata (2016), Endodontic Infections: Risk for Cardiovascular Diseases??, *Journal of Dental and Oral Health*, Volume 2, issue 6, e108, www.scientonline.org
66. European Society of Cardiology (2015) ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal* 36, 3075–123, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
67. J.M. Liljestrand, P. Mäntylä, S. Paju, K. Buhlin, K.A.E. Kopra, G.R. Persson, Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease, *SAGE journals*, Nov 01, 2016, doi: 10.1177/0022034516660509, <https://doi.org/10.1177/0022034516660509>
68. Paridhi Garg, Chandrakar Chaman, Apical Periodontitis – Is It Accountable for Cardiovascular Diseases?, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016 Aug, doi: 10.7860/JCDR/2016/19863.8253, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19863.8253>
69. J. J. Segura-Egea, J. Martin-Gonzalez & L. Castellanos-Cosano, Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases, *International Endodontic Journal*, 48, 933-951, 2015, doi: 10.1111/iej.12507, <https://doi.org/10.1111/iej.12507>
70. Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM et al. (2014 a) Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *International Endodontic Journal* 47, 228-37, DOI: 10.1111/iej.12136, <https://doi.org/10.1111/iej.12136>
71. Alzahrani, Mohammed. (2016). Sodium Hypochlorite Accident in Endodontics: An Update Review. *International Journal of Dentistry and Oral Health*. 2. 10.16966/2378-7090.168, <https://doi.org/10.16966/2378-7090.168>

72. Arias-Moliz MT, Ordinola-Zapata R, Baca P, Ruiz-Linares M, García García E, Hungaro Duarte MA, Monteiro Bramante C, Ferrer-Luque CM. Antimicrobial activity of Chlorhexidine, Peracetic acid and Sodium hypochlorite/etidronate irrigant solutions against *Enterococcus faecalis* biofilms. *International Endodontic Journal*, 48, 1188–1193, 2015, doi: 10.1111/iej.12424, <https://doi.org/10.1111/iej.12424>
73. Deliverska E. Oral mucosa damage because of hypochlorite accident – a Case report and literature review. *J of IMAB*. 2016 Jul-Sep;22(3):1269-1273. DOI: <http://dx.doi.org/10.5272/jimab.2016223.1269>
74. Perotti S, Bin P, Cecchi R. Hypochlorite accident during endodontic therapy with nerve damage - A case report. *Acta Biomed*. 2018;89(1):104–108. Published 2018 Mar 27. doi:10.23750/abm.v89i1.6067, <https://doi.org/10.23750/abm.v89i1.6067>
75. Fitzgerald M, Heinrich M and Booker A(2020) Medicinal Plant Analysis: A Historical and Regional Discussion of Emergent Complex Techniques. *Front. Pharmacol*. 10:1480. doi: 10.3389/fphar.2019.01480, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01480>
76. Fawzi, Muntaha & Kadhem, Zena & Farhan, Sabah. (2017). Anti-Inflammatory Effect of Sage (*Salvia Officinalis*) Extracts ABSTRACT on Oral Health. *Iraqi Dental Journal*. 39. 1. 10.26477/idj.v39i1.111, <https://doi.org/10.26477/idj.v39i1.111>
77. Osman M. El-Maghraby, Magdy A. Abu-Gharbia, El-Sayed M. Soltan, Walaa M. Abd El-Raheem and Emad A. Shalaby, Antimicrobial activity of selected medicinal plants against clinically isolated multi-drug resistant human oral pathogens, *J. Microbiol. Biotech. Res.*, 2014, 4 (6):9-24, ISSN : 2231 –3168, www.scholarsresearchlibrary.com
78. Jain I, Jain P, Bisht D, Sharma A, Srivastava B, Gupta N. Use of traditional Indian plants in inhibition of caries causing bacteria- *Streptococcus mutans*. *Braz Dent J*. 2015;26:110–5, doi: 10.1590/0103-6440201300102, <https://doi.org/10.1590/0103-6440201300102>
79. Puvača, Nikola & Cabarkapa, Ivana & Petrovic, Aleksandra & Bursic, Vojislava & Prodanovic, Radivoj & Solesa, Dragan & Lević, Jovanka. (2019). Tea tree (*Melaleuca alternifolia*) and its essential oil: Antimicrobial, antioxidant and



- acaricidal effects in poultry production. *World's Poultry Science Journal*. 75. 1-12, DOI: 10.1017/S0043933919000229. <https://doi.org/10.1017/S0043933919000229>
80. Sgorbini, B, Cagliero, C, Argenziano, M, Cavalli, R, Bicchi, C, Rubiolo, P. In vitro release and permeation kinetics of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil bioactive compounds from topical formulations. *Flavour Fragr J*. 2017; 32: 354–361. <https://doi.org/10.1002/ffj.3403>
81. Dandekar, Shivani & Deshpande, Neeraj & Dave, Deepak. (2017). Comparative Evaluation of Anti-Microbial Efficacy of Cranberry Extract and Chlorhexidine Mouthwash on Periodontal Pathogens: An In-vitro Study. *Journal of Periodontal Practice*. 2. 05-08. 10.20936/jpp/170102, <http://dx.doi.org/10.20936/jpp/170102>
82. Shabbir J, Qazi F, Farooqui W, Ahmed S, Zehra T, Khurshid Z. Effect of Chinese Propolis as an Intracanal Medicament on Post-Operative Endodontic Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(2):445, doi:10.3390/ijerph17020445, <https://doi.org/10.3390/ijerph17020445>
83. Trevisan, L., Huerta, I. R., Michelon, C., Bello, M. C., Pillar, R., & Souza Bier, C. A. (2017). The Efficacy of Passive Ultrasonic Activation of Organic Solvents on Dissolving Two Root Canal Sealers. *Iranian endodontic journal*, 12(1), 25–28. <https://doi.org/10.22037/iej.2017.05>
84. S Golmohammadi, Z Khalilak, M Vatanpour, A Mahboubi .Comparing the Effect of Green Tea, Calcium Hydroxide and Chlorhexidine on *Enterococcus faecalis* biofilm in Root Canal system (Ex vivo). *Adv. Biores.*, Vol 8 [2] March 2017: 51-57, DOI: 10.15515/abr.0976-4585.8.2.5157, <https://doi.org/10.15515/abr.0976-4585.8.2.5157>
85. Vishnuvardhini.S, Sivakumar A, Ravi V, Prasad A. S, Sivakumar J. S. Herbendodontics–Phytotherapy In Endodontics: A Review. *Biomed Pharmacol J* 2018;11(2), DOI : <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1468>
86. Tewari RK, Kapoor B, Mishra SK, Kumar A. Role of herbs in endodontics. *J Oral Res Rev* 2016;8:95-9, DOI: 10.4103/2249-4987.192248, <https://doi.org/10.4103/2249-4987.192248>

87. Chandwani M, Mittal R, Chandak S, Pimpale J. Effectiveness of *Morinda citrifolia* juice as an intracanal irrigant in deciduous molars: An in vivo study. *Dent Res J* 2017;14:246-51, DOI: 10.4103/1735-3327.211630, <https://doi.org/10.4103/1735-3327.211630>
88. MUNTEAN L. S., TĂMAȘ M., MUNTEAN S., MUNTEAN L., DUDA M. VÂRBAN DAN, FLORIAN S., 2007, *Tratat de plante medicinale cultivate și spontane*, - Ed. Risoprint, Cluj-Napoca
89. Pignatti S. - *Flora d'Italia – Edagricole – 1982. Vol. II*, pag. 155.
90. <https://www.soin-et-nature.com/en/medicinal-plants/5171-fireweed-plant-with-small-flowers-cut-iphym-herb-epilobium-parviflorum.html>
91. <https://www.pinterest.com/daramaletsas/zdravljje/>
92. Ursula Stănescu, Monica Hăncianu, Oana Cioancă, Ana Clara Aprotosoiaie, Anca Miron, *PLANTE MEDICINALE DE LA A LA Z*, Editura Polirom, 2014.
93. Franz-Christian Czygan, *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis*, CRC Press, 2004, ISBN 0849319617, 9780849319617
94. Hevesi BT, Houghton PJ, Habtemariam S, Kéry A, Antioxidant and antiinflammatory effect of *Epilobium parviflorum* Schreb, *Phytother Res.* 2009 May;23(5):719-24. doi: 10.1002/ptr.2725, <https://doi.org/10.1002/ptr.2725>
95. Kim JH, Park KM, Lee JA. Herbal medicine for benign prostatic hyperplasia: A protocol for a systematic review of controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e14023. doi: 10.1097/MD.00000000000014023, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014023>
96. *Epilobium species*, PDR for Herbal Medicines, 2nd ed., Medical, Economics Company, Montvale, New Jersey, p. 818-819.
97. Topbaş, Celalettin & Adıgüzel, Özkan. (2017). Endodontic Irrigation Solutions: A Review. *International Dental Research*. 7. 54. 10.5577/intdentres.2017.vol7.no3.2., <https://doi.org/10.5577/intdentres.2017.vol7.no3.2>
98. James L. Gutmann, Vivian Manjarrés, *Historical and Contemporary Perspectives on the Microbiological Aspects of Endodontics*, *Dent. J.* 2018, 6, 49; doi:10.3390/dj6040049, www.mdpi.com/journal/dentistry



99. Nicolae Doniță, Mihaela Paucă-Comănescu, Aurel Popescu, Simona Mihăilescu, Iovu-Adrian Biriș, *Habitatele din România*, Editura Tehnică Silvică, 2005.
100. *Farmacopeea Română Ediția a X-a*, Editura Medicală, București, 2008.
101. United Nations Industrial Development Organization., Handa, S. S., Khanuja, S. P. S., Longo, G., Rakesh, D. D., United Nations Industrial Development Organization., & International Centre for Science and High Technology. (2008). *Extraction technologies for medicinal and aromatic plants*. Trieste (Italy): Earth, Environmental and Marine Sciences and Technologies.
102. Vilku, Kamaljit & Mawson, Raymond & Simons, Lloyd & Bates, Darren. (2008). Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry--A review. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 9. 161-169. 10.1016/j.ifset.2007.04.014, <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2007.04.014>
103. M. Vinatoru, An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs, *Ultrasonics Sonochemistry*, Volume 8, Issue 3, July 2001, Pages 303-313, [https://doi.org/10.1016/S1350-4177\(01\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S1350-4177(01)00071-2)
104. Z. Hromádková and A. Ebringerová, Ultrasonic extraction of plant materials—investigation of hemicellulose release from buckwheat hulls, *Ultrasonics Sonochemistry* Volume 10, Issue 3, May 2003, Pages 127-133, [https://doi.org/10.1016/S1350-4177\(03\)00094-4](https://doi.org/10.1016/S1350-4177(03)00094-4)
105. *European Pharmacopoeia*, 9th ed., EDQM, European Pharmacopoeia, Council of Europe, B.P. 907, F - 67029, Strasbourg, France, 2016.
106. El-Mahrouk, M.E. and Dewir, Y.H. (2016) Physico-Chemical Properties of Compost Based Waste-Recycling of Grape Fruit as Nursery Growing Medium. *American Journal of Plant Sciences*, 7, 48-54, <http://dx.doi.org/10.4236/ajps.2016.71005>
107. Gabriel A Agbor, Joe A Vinson and Patrick E. Donnelly (2014) Folin-Ciocalteu Reagent for Polyphenolic Assay.3:801., *IJFS*, ISSN 2326-3350, DOI: 10.19070/2326-3350-1400028, <https://doi.org/10.19070/2326-3350-1400028>
108. O.R. Bancuta et al., Improvement of spectrophotometric method for determination of phenolic compounds by statistical investigations, *Rom. Journ. Phys.*, Vol. 61, No. 7–8, P. 1255–1264, 2016.

109. Gabriela Gegiu, Andrei-Dan Branza, Laura Bucur, Mircea Grigorian, Traian Tache, Victoria Badea, Contributions to the antimicrobial and antifungal study of the aqueous extract of *Prunus Spinosa* L., *Farmacia*, 2015, Vol. 63, 2, <http://www.revistafarmacia.ro/issue22015.html>
110. Bagul, Uddhav & Sivakumar, Sivagurunathan. (2016). ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY TESTING: A REVIEW ON CURRENT PRACTICES. *international journal of pharmacy*. 6. 11-17, www.pharmascholars.com
111. Sabharwal S, Bhagat SK, Gami KS, Siddhartha A, Rai K, Ahluwalia Y. An in vivo study to compare anti microbial activity of triantibiotic paste, 2% chlorhexidine gel, and calcium hydroxide on microorganisms in the root canal of immature teeth. *J Int Soc Prevent Communit Dent* 2019;9:263-8, doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_400_18, https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_400_18
112. Monica Licker, Elena Hoge, Mihaela Crăciunescu, *Microbiologie specială* Îndreptar de lucrări practice, 2019, Editura „Victor Babeș”, CNCSIS: 324, ISBN 978-606-786-115-0.
113. Remmel, Indrek & Vares, Lauri & Toom, Lauri & Matto, Vallo & Raal, Ain. (2012). Phenolic Compounds in Five *Epilobium* Species Collected from Estonia. *Natural product communications*. 7. 1323-4.
114. Bajer, Tomas & Šilha, David & Ventura, Karel & Bajerová, Petra. (2017). Composition and antimicrobial activity of the essential oil, distilled aromatic water and herbal infusion from *Epilobium parviflorum* Schreb. *Industrial Crops and Products*. 100. 95-105. 10.1016/j.indcrop.2017.02.016, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.02.016>
115. Kondreddi N, Venigalla BS, Singh TV, Kamishetty S, Reddy S, Cherukupalli R. Antibacterial activity of chitosan and its combination with other irrigants on *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *Endodontology* 2019;31:133-7., www.endodontologyonweb.org, 10.4103/endo.endo_110_18, https://doi.org/10.4103/endo.endo_110_18
116. Hans, Manoj. (2018). A COMPARATIVE EVALUATION AND EFFECTIVENESS OF DIFFERENT ANTIMICROBIAL HERBAL EXTRACTS AS ENDODONTIC IRRIGANTS AGAINST *ENTEROCOCCUS FAECALIS* AND



CANDIDA ALBICANS- AN IN-VITRO STUDY, University J Dent Scie; Vol. 4, Issue 2

- 117.Tolosa L., Donato MT, Gómez-Lechón MJ, General Cytotoxicity Assessment by Means of the MTT Assay, *Methods Mol Biol.* 2015;1250:333-48. doi: 10.1007/978-1-4939-2074-7_26, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2074-7_26
- 118.Karkehabadi H, Yousefifakhr H, Zadsirjan S. Cytotoxicity of Endodontic Irrigants on Human Periodontal Ligament Cells. *Iran Endod J.* 2018;13(3):390-4. Doi: 10.22037/iej.v13i3.20438., <https://doi.org/10.22037/iej.v13i3.20438>
- 119.Ravinanthanan M, Hegde MN, Shetty V, Kumari S. Cytotoxicity effects of endodontic irrigants on permanent and primary cell lines. *Biomed Biotechnol Res J* 2018;2:59-62, DOI: 10.4103/bbrj.bbrj_92_17, https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_92_17
- 120.<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:10993:-12:ed-4:v1:en>
- 121.Hussain et al., Determination of cell viability using acridine orange/propidium iodide dual-spectrofluorometry assay, *Cogent Food & Agriculture* (2019), 5: 1582398, <https://doi.org/10.1080/23311932.2019.1582398>
- 122.Ok E, Adanir N, Hakki S. Comparison of cytotoxicity of various concentrations organum extract solution with 2% chlorhexidine gluconate and 5.25% sodium hypochlorite. *Eur J Dent* 2015;9:6-10, DOI: 10.4103/1305-7456.149630, <https://doi.org/10.4103/1305-7456.149630>
- 123.Memet Gafar, Andrei Iliescu, Endodonție clinică și practică, Ediția a II-a revizuită și adăugită, Editura Medicală, 2010.
- 124.Elena Ciudin și Dan Marinescu, Animale de laborator, Editura All, 1996.
- 125.Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. *Rev FacOdontolAraçatuba.*1973 (2): 153-164.
- 126.Al-Obaidi, Mazen & Al-Bayat, Fouad & Al Batran, Rami & Ibrahim, Omar & Daher, Aqil. (2016). Ellagic Acid Increases Osteocalcin and Alkaline Phosphatase After Tooth Extraction in Nicotinic-Treated Rats. *Current Pharmaceutical Design.* 22. 2403-2410. 10.2174/138161282216160428002842, <https://doi.org/10.2174/138161282216160428002842>

- 127.I.S. Beșchea Chiriac, Testarea toxicității medicamentelor de uz veterinar, MEDICHUB MEDIA, 2017, 10.26416/PV.29.8.2017.1249
- 128.Turkki R, Linder N, Kovanen PE, et al., editors. Identification of immune cell infiltration in hematoxylin-eosin stained breast cancer samples: Texture-based classification of tissue morphologies. Proceedings of the International Society for Optics and Photonics (SPIE) Conference on Medical Imaging, San Diego, CA, USA; 2016, <https://doi.org/10.1117/12.2217040>
- 129.Fouad Hussain AL Bayaty and et al, Effect of *Salvadora Persica* (Miswak) on Alveolar Bone, Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X, 2018; 11(3): 770- 777, <http://www.jidmr.com>.
- 130.Pereira YCL, Issa JPM, Watanabe E, Nascimento GC, Iyomasa MM, et al. (2018) The Therapeutic Use of Propolis Extract in Alveolar Bone Contaminated with Bacterial Endotoxin. Dentistry 8: 473. doi:10.4172/2161-1122.1000473, <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000473>
- 131.Ilyas, Muhammad & Fahim, Ayesha & Awan, Uzma & Athar, Yousaf & Sharjeel, Nida & Arshad, Anas & Alam, Mohammad. (2015). Effect of Honey on Healing of Extracted Tooth Socket of Albino Wista Rats. International Medical Journal (1994). 22. 422-425.
- 132.Pankaj Prasad., et al. “To Compare the Clinical and Radiographic Evaluation of Single Visit and Multivisit Endodontic Treatment of Teeth with Periapical Radiolucency. An In – Vivo Study”. Acta Scientific Dental Sciences 3.8 (2019): 03-11.
- 133.Yuying Xue, Shanshan Zhang, Yang Yang, Minyu Lu, Yiqing Wang, Ting Zhang, Meng Tang and Haruo Takeshita, Acute pulmonary toxic effects of chlorhexidine (CHX) following an intratracheal instillation in rats, Human and Experimental Toxicology, 30(11) 1795–1803, DOI: 10.1177/0960327111400104, <https://het.sagepub.com>.
- 134.Ioana ROMAN, Mircea A. RUSU, Constantin PUICĂ, Maria BORȘA, CITOTOXIC EFFECTS OF THREE SPECIES OF EPILOBIUM (ONAGRACEAE) HERBAL EXTRACTS IN RATS, Studia Universitatis “Vasile Goldiș”, Seria Științele Vieții, Vol. 20, issue 1, 2010, pp. 19-23, www.studiauniversitatis.ro.



- 135.Omatali N, Roghanizad N, Moshari A, Sadaghiani M, Kalantari M. An Assessment of Coronal Restoration Quality, Root Canal Filling Quality, and Apical Health Status of Endodontically Treated Teeth at an Iranian Dental School in 2011-12. J Res Dentomaxillofac Sci. 2019; 4 (1):16-23., <http://www.jrdms.dentaliau.ac.ir>.
- 136.Liu J, Que KH, Xiao ZH, Wen W. Endodontic management of the maxillary first molars with two root canals: A case report and review of the literature. World J Clin Cases 2019; 7(1): 79-88, DOI: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i1.79>.
- 137.Ahmed HM. Guidelines to enhance the interpretation of two-dimensional periapical radiographic images in endodontics. European Journal of General Dentistry 2015;4:106-12, DOI: 10.4103/2278-9626.163320, <https://doi.org/10.4103/2278-9626.163320>
- 138.Alhashimi, Raghad & Al-Huwaizi, Hussain & Bds,. (2015). Standardized Protocol for Endodontic Treatment (Iraqi Endodontic Society). Iraqi Dental Journal. 37. doi: 10.26477/idj.v37i2.46, <https://doi.org/10.26477/idj.v37i2.46>
- 139.Kirkevang LL, Ørstavik D, Wenzel A, Væth M. Prognostic value of fullscale Periapical Index. Int Endod J 2014 Oct 29. doi:10.1111/iej.12402, <https://doi.org/10.1111/iej.12402>
- 140.Bojana Ćetenović, Dejan Marković, James Gutmann, Tamara Perić, Vukoman Jokanović, Endodontic treatment of traumatized teeth with chronic periapical lesions using antibiotic paste and mineral trioxide aggregate obturation – a preliminary study, Srp Arh Celok Lek 2019, Online First March 14, 2019, DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH180301018C>
- 141.Hasan Ayberk Altug and Aydin Ozkan (2011). Diagnostic Imaging in Oral and Maxillofacial Pathology, Medical Imaging, Dr. Okechukwu Felix Erundu (Ed.), ISBN: 978-953-307-774-1, InTech, DOI: 10.5772/27416, <https://doi.org/10.5772/27416>
- 142.Nikola Stojanović, Jelena Krunic, Irena Mladenović, Zorica Stojanović, Sonja Apostolska, Slavoljub Živković, Influence of different forms of calcium hydroxide and chlorhexidine intracanal medicaments on outcome of endodontic treatment of teeth with chronic apical periodontitis, Srp Arh Celok Lek 2017, DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH170221139S>

143. Gheorghiu Irina-Maria, Mitran Loredana, Mitran M., Temelcea Anca-Nicoleta, Scarlatesc Sanziana, Calenic Bogdan, Perlea Paula, IN VIVO STUDY OF CALCIUM HYDROXIDE ENDODONTIC TREATMENT IN CHRONIC APICAL PERIODONTITIS, ARS Medica Tomitana - 2018; 4(24): pag. 164 -167, doi: 10.2478/arism-2018-0034, <https://doi.org/10.2478/arism-2018-0034>
144. Ertugrul Ercan, Mehmet Dalli, Ç. Türksel Dülgergil, Ferhan Yaman, Effect of Intracanal Medication with Calcium Hydroxide and 1% Chlorhexidine in Endodontic Retreatment Cases with Periapical Lesions: An In Vivo Study, Journal of the Formosan Medical Association · April 2007, DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60243-6, [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60243-6](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60243-6)
145. Mohammed Saadi Alarbeed., et al. “Effect of Combination of Calcium Hydroxide and Chlorhexidine Gel 2% as Intracanal Medication in Comparison to Calcium Hydroxide Paste as Intracanal Medication on Postoperative Pain and Bacterial Endotoxin in Necrotic Teeth: A Randomized Controlled Trial”. Acta Scientific Dental Sciences 3.2 (2019): 124-130.
146. Imani Z, Imani Z, Basir L, Shayeste M, Abbasi Montazeri E, Rakhshan V. Antibacterial Effects of Chitosan, Formocresol and CMCP as Pulpectomy Medicament on *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans*. Iran Endod J. 2018;13(3):342–350, doi:10.22037/iej.v13i3.20791, <https://doi.org/10.22037/iej.v13i3.20791>