

Periodontal Hastalık ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (Sars-Cov-2) Enfeksiyonu Arasındaki İlişki

Relationship Between Periodontal Disease and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Sars-Cov-2) Infection

İpek Naz KARASU^a(ORCID-0000-0002-6736-9449), Dilan İŞILDAK^a(ORCID-0000-0002-1609-1643), Yusuf Can KAMANI^a(ORCID-0000-0002-6664-8921),

Rabia Nur BALTACI^a(ORCID-0000-0002-2946-9350), Aslı ÇELİK^a(ORCID-0000-0003-0940-3300), Eylem GÜL ATEŞ^b(ORCID-0000-0002-6166-2601),

Nilgün Özlem ALPTEKİN^a(ORCID-0000-0003-4104-6462)

^aBaşkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Ankara, Türkiye

^aBaşkent University Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Ankara, Türkiye

^βOrta Doğu Teknik Üniversitesi, Kurumsal Büyük Veri Yönetimi Koordinatörlüğü, Ankara, Türkiye

^βMiddle East Technical University, Corporate Big Data Management Coordinatorship, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Periodontal hastalıklar ve sistemik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Şiddetli COVID-19 hastalığındaki sitokin fırtınası ile periodontitisteki sitokin ekspresyon profili arasında benzerlik olduğu belirtilmiştir. Ayrıca periodontitis ile COVID-19 ve ilişkili komplikasyonları arasında olası bir bağlantı olduğu da saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı periodontal hastalık şiddeti ve COVID-19 şiddeti arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 241 birey dahil edilmiştir. Hastaların sistemik bulguları ve klinik parametreleri (plak indeksi, gingival indeks, klinik ataşman kaybı, sondlanabilir cep derinliği, sondlamada kanama ve diş eti çekilmesi miktarı) önceden kaydedilmiş veriler arasından elde edilmiştir. COVID-19 hikayesi olan/ olmayan hastalar kaydedilmiştir. COVID-19 tespit edilen bireylerin hastalığı geçirdiği ortam, semptom varlığı, semptom var ise hangileri olduğu, ventilasyon cihazına ihtiyaç durumu ile ilgili bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar; sağlıklı, gingivitis ve periodontitis olarak sınıflandırılmıştır. Periodontitis teşhisi olan hastalar Evrelere (I-II / III-IV) ayrılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontal hastalık şiddeti ve COVID-19 enfeksiyonu arasında ilişki ve semptom varlığı açısından fark bulunamamıştır (p= 0.366).

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda periodontal hastalık şiddeti ve COVID-19 hastalığının geçirilme şiddeti, semptomları, yoğun bakım ihtiyacı ve ventilasyon cihazına gereksinimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Covid, Evre, Periodontitis, Sars-Cov 2

ABSTRACT

Aim: There is a strong relationship between periodontal disease and systemic diseases. It has been reported that there is a similarity between the cytokine storm in severe COVID-19 disease and the cytokine expression profile in periodontitis. A possible link between periodontitis and COVID-19 and its associated complications has also been identified. The aim of this study was to evaluate the possible relationship between periodontal disease severity and COVID-19 disease severity.

Material & Methods: 241 individuals were included in this retrospective study. Systemic and clinical parameters of the patients (plaque index, gingival index, clinical attachment loss, probing pocket depth, bleeding on probing and gingival recession) were obtained from previously recorded data. Patients with or without a history of COVID-19 were enrolled. The information about the patients' environment, the symptoms if there are any and the need for ventilation were recorded. The patients were classified as healthy, gingivitis and periodontitis. Patients diagnosed with periodontitis were divided into Stages (I-II / III-IV).

Results: According to the results of this study, no difference was found between the severity of periodontal disease and COVID-19 infection in terms of relationship and presence of symptoms (p= 0.366).

Conclusion: According to the data obtained in this study, no relationship was found between the severity of periodontal disease and COVID-19 and its' symptoms, the need for intensive care and the need for a ventilation device. Future research is needed on this subject.

Keywords: Covid, Stage, Periodontitis, Sars Cov 2

1. GİRİŞ

Periodontitis, spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, dişlerin destek dokularının enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır, bu da periodontal ligamentin ve alveolar kemiğin progresif yıkımı ile artan cep derinliği oluşumu, diş eti çekilmesi veya her ikisi ile sonuçlanır. Periodontal hastalık, bakterilere yanıt olarak subgingival biyofilm ile konak immün-enflamatuvar yanıtı arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanır. Esas olarak immün-enflamatuvar durumdan kaynaklanan doku hasarı, subgingival bakteri tarafından doğrudan da olabilir ve klinik olarak periodontitis olarak kabul edilir.¹ Subgingival biyofilm içerisindeki patojenlerin lipopolisakkaridler, bakteriyel enzimler, invazyon yapabilme özelliği, fimbria ve eDNA gibi mikrobiyal virülans faktörleri oldukça önemlidir.

Periodontal hastalıklar ve sistemik diğer hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Periodontal hastalıklar, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma ve hipertansiyon gibi diğer hastalıklarda görülen aynı kronik enflamatuvar model içindedirler ve çalışmalarda, periodontal sağlık ile bu patolojiler arasında çift yönlü bir bağlantının

varlığı öne sürülmüştür.²⁻³ Literatürde diyabetin diş eti hastalığı için bir risk faktörü olduğu, hipergliseminin, diş eti fibroblastlarının sentezinin azalmasıyla bağ dokusuna zarar vererek periodontal liflerin ve alveolar kemiğin kaybına neden olduğu rapor edilmiştir.⁴ Ayrıca, mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin fagositik aktivitesinde bozulma gözlenmiştir. Bu nedenle periodontal enfeksiyon, sistemik enflamasyonu indükleyebilir. Periodontal hastalık ise doğal bağışıklık sistemini bozar. Konak kaynaklı mediatörlerin, enflame periodontal dokudan dolaşım sistemine salınmasına sebep olduğu için sistemik enflamasyonu arttırdığı rapor edilmiştir.⁵ Ayrıca, obezite ile ilişkili diyet, doğal bağışıklığı aktive ederken, adaptif bağışıklığı bozar ve bunun da, kronik enflamasyona neden olduğu saptanmıştır.⁶⁻⁷

2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde insanlarda pnömoneye neden olan yeni bir koronavirüs tespit edildi ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs ile benzerliği nedeniyle şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu" olarak adlandırıldı.⁸ Hastalık çoğu vakada hafif semptomlarla sonuçlansa da, ciddi pnömone ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyerek bazı vakalarda hastanın yaşına ve komorbiditelerin varlığına

Gönderilme Tarihi/Received: 12 Ocak, 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 1 Şubat, 2023

Yayınlanma Tarihi/Published: 25 Aralık, 2023

Atıf Bilgisi/Cite this article as: Karasu İN, İşıldak D, Kamani YC, Baltacı RN, Çelik A, Gül Ateş E, Alptekin NÖ. Periodontal Hastalık ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (Sars-Cov-2) Enfeksiyonu Arasındaki İlişki. Selcuk Dent J 2023;10(3): 509-515 Doi: 10.15311/ selcukdentj.1232720

Sorumlu yazar/Corresponding Author: İpek Naz KARASU

E-mail: ipek.nazk@gmail.com

Doi: 10.15311/ selcukdentj.1232720

bağlı olarak mortaliteye neden olur.⁹⁻¹¹

Diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemlerini etkileyen hastalıklar gibi bir dizi komorbiditenin COVID-19'un prognozunda önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir.¹² Literatürde periodontal hastalığın varlığı ile solunum yolu hastalıklarının gelişimi ve seyri arasında bir ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır.¹³ Şiddetli COVID-19 hastalığındaki sitokin fırtınası ile periodontitisteki sitokin ekspresyon profili arasında, periodontitis ile COVID-19 ve ilişkili komplikasyonları arasında olası bir bağlantı olduğu saptanmıştır.¹⁴⁻¹⁶ Periodontal hastalıkta, immün hücre aracılı patogenez ve enflame dış eti dokusundaki yüksek sitokin seviyeleri, sistemik olarak değişen serum sitokin seviyelerini indükler. Bununla birlikte, COVID-19'un semptomları, IL-1 β , IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), makrofaj enflamatuvar protein-1a, IL-10 ve interferon- γ (IFN- γ) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimi ile düzensiz immün reaksiyondan gelişen "sitokin fırtınası" ile ilgili patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir.^{14,17} Şiddetli COVID-19'dan etkilenen hastaların, hastalığı hafif geçiren hastalara kıyasla dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Ayrıca, yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren semptomları sergileyen hastalar daha yüksek IL-7, IL-10, MIP1A, MCP1 ve TNF- α seviyeleri göstermiştir. Ek olarak, COVID-19 hastalığında yüksek Th17 yolu yanıtları gözlenmiştir.¹⁸ Hem gingivitis hem de periodontitis teşhisi konulmuş hastalarda dış eti dokularında IL-17 üreten hücrelerin arttığı gösterilmiş ve serumda yüksek IL-17 seviyeleri bulunmuştur.³ Bu anlamda, periodontal hastalığın, yaygın enflamasyonun aracılık ettiği daha şiddetli hastalık formları için predispozan bir faktör olarak COVID-19 ile ilgili sonuçları etkilediği düşünülebilir.¹⁹

Ağız boşluğunda periodontal patojen bakteriler tarafından desteklenen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin "angiotensin converting inhibitor"(ACE2) artan ekspresyon seviyesi, COVID-19 hastalığının şiddetini artırabilir.²⁰ Yüksek IL-6 seviyesi, COVID-19'lulara mortalitenin artmasına katkıda bulunan aşırı enflamasyon ile ilişkilidir.²¹ Periodontal hastalıklar, hastalarda enflamatuvar yanıtı artırabilir ve bu da COVID-19'un sistemik semptomlarını ve klinik seyrini şiddetlendirebilir.²² Ayrıca, literatürde periodontal hastalığın respiratuvar hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Dental biyofilm içinde bulunan periodontopatojenlerin doğrudan aspire edilmesi veya virülans faktörlerinin dolaylı olarak akciğer mukozasına yapışabileceği ve üretilen sitokinler enzimler gibi yıkıcı mekanizma yardımıyla solunum epitelinin yapısının bozulabileceği ileri sürülmektedir. Dış eti oluşu sırasında SARS-CoV-2 tespiti de periodontal hastalık ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.²³

Kronik periodontal hastalığa bağlı artan immünoenflamatuvar yanıtı bağlı olarak ve periodontopatojenlerin aspire edilebileceği hipotezlerinden yola çıkılarak planlanan bu retrospektif çalışmanın birincil amacı periodontal hastalık şiddeti ve COVID-19 şiddeti arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmektir. Bu çalışmada hastalar periodontal hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış²⁴ ve COVID-19'a bağlı semptom varlığı, hastaneye yatış veya ventilasyon cihazına ihtiyaç durumuna göre incelenmiştir. İkincil amaç olarak diyabet, vücut kütle indeksindeki artış, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, obezite gibi sistemik problemler ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışmanın Türü

Bu retrospektif çalışmada, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine 2021 Mart ve 2021 Aralık tarihleri arasında başvuran 241 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan gönüllü olduklarına dair onay alınmıştır. Hastaların sistemik bulguları ve klinik parametreleri Periodontoloji kliniğinde önceden kaydedilmiş veriler arasından elde edilmiştir. Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde bulunan COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından ve ayrıca Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Proje No: D-KA 22/03)

2.2 Verilerin Elde Edilmesi

2.2.1. Sistemik Bulgular:

Anamnez kayıtlarında yer alan demografik veriler ve Tip 1/Tip 2 diyabet varlığı, insülin direnci, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı, romatoid artrit, sigara alışkanlığı ile ilgili verileri kaydedilmiştir (Tablo-1).

Hastanın anamnezinde yer alan, daha önceden hastanede COVID-19 testi pozitif olan ve COVID-19 geçirmeyen hastalar kaydedilmiştir. COVID-19 varlığı tespit edilen hastaların teşhis tarihi, evde ya da hastane ortamında mı geçirdiği, kas ağrısı, ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısı, nefes darlığı ve öksürük gibi semptomların olup olmadığı ve ventilasyon cihazına ihtiyaç durumu ile ilgili bilgileri kaydedilmiştir (Tablo-1).

		Sağlıklı n=64 (%)	Gingivitis n=99 (%)	Evre I ve II n=24 (%)	Evre III ve IV n=54 (%)	p
Yaş	Ort ± SS	30.55±12.19	33.97±14.45	50.38±13.01	51.46±11.49	<0.001*
Cinsiyet	Erkek	30 (26.1)	36 (31.3)	16 (13.9)	33 (28.7)	0.006*
	Kadın	34 (27.0)	63 (50.0)	8 (6.3)	21 (16.7)	
Öğrenim durumu	İlkokul	2 (7.1)	6 (21.4)	4 (14.3)	16 (57.1)	<0.001*
	Ortaokul	9 (13.4)	27 (40.3)	13 (19.4)	18 (28.9)	
	Yüksekokul	48 (36.1)	60 (45.1)	6 (4.5)	19 (14.3)	
	Lisansüstü	5 (38.5)	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)	
Beden Kitle İndeksi	Ort ± SS	23.13±4.03	23.17±4.37	27.85±4.67	27.45±4.24	<0.001*
Sigara (adet) / gün		4.7±6.18	3.3±5.53	6.63±10.4	7.72±7.37	<0.001*
SCD ort.		1.73±0.51	2.25±1.06	2.07±0.32	3.13±1.13	<0.001*
KAK ort.		0.38±0.63	0.84±1.24	2.44±1.05	3.41±1.55	<0.001*
Kanama yüzdesi %		7.01±15.09	16.62±10.9	12.09±13.22	33.87±31.01	<0.001*
KAK 0-3mm bölge %		30.98±46.08	12.62±26.77	71.75±33.74	35.54±32.76	0.003*
KAK 4-5 mm bölge %		1.15±4.05	1.34±5.08	16.49±24.43	34.53±26.26	<0.001*
KAK ≥6 mm bölge %		-	-	0.51±1.25	30.86±24.43	<0.001*
SCD 0-3 mm bölge %		75.31±41	69.31±39.54	77.95±38.46	59.07±33.08	0.074
SCD 4-5 mm bölge %		0.26±0.74	0.97±2.83	13.34±32.24	22.14±17.58	<0.001*
SCD >6 mm bölge %		-	-	0.06±0.18	15.08±24.39	0.001*
Sistemik Hastalık	Yok	57 (28.8)	87 (43.9)	18 (9.1)	36 (18.2)	0.003*
	Var	7 (16.3)	12 (27.9)	6 (14.0)	18 (41.9)	
Tip 1 Diyabet	Yok	64 (26.8)	98 (41.0)	23 (9.6)	54 (22.6)	0.309
	Var	-	1 (50.0)	1 (50.0)	-	
Tip 2 Diyabet	Yok	64 (27.0)	98 (41.4)	23 (9.7)	52 (21.9)	0.262
	Var	-	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	
İnsülin Direnci	Yok	63 (26.8)	98 (41.7)	22 (9.4)	52 (22.1)	0.202
	Var	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	
Hipertansiyon	Yok	61 (27.7)	95 (43.2)	20 (9.1)	44 (20.0)	0.006*
	Var	3 (14.3)	4 (19.0)	4 (19.0)	10 (47.6)	
Guatr	Yok	64 (26.9)	98 (41.2)	24 (10.1)	52 (21.8)	0.261
	Var	-	1 (33.3)	-	2 (66.7)	
Romatoid Artrit	Yok	63 (26.5)	97 (40.8)	24 (10.1)	54 (22.7)	0.851
	Var	1 (33.3)	2 (66.7)	-	-	
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	62 (26.7)	98 (42.2)	23 (9.9)	49 (21.1)	0.066
	Var	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (55.6)	
Kronik Solunum Yolu Hastalığı	Yok	64 (26.7)	98 (40.8)	24 (10.0)	54 (22.5)	0.999
	Var	-	1 (100)	-	-	
Covid geçirme	Geçirmedi	48 (27.6)	68 (39.1)	16 (9.2)	42 (24.1)	0.366
	Geçirdi	16 (26.2)	28 (45.9)	6 (9.8)	11 (18.0)	
	Temaslı	-	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	
Geçirilen ortam	Hastane	-	2 (100.0)	-	-	0.573
	Ev	16 (27.6)	26 (44.8)	5 (8.6)	11 (19.0)	
Semptom varlığı	Yok	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (16.6)	-	0.192
	Var	11 (22.4)	23(46.9)	4 (8.2)	11 (22.4)	
Semptom sayısı	Yok	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (16.6)	-	0.283
	1 semptom	4 (17.4)	9 (39.1)	3 (13.0)	7 (30.4)	
	2 semptom	4 (21.1)	10 (52.6)	1 (5.3)	4 (21.1)	
	3 semptom	-	3 (100.0)	-	-	
	4 semptom	2 (100.0)	-	-	-	
	5 semptom	-	1 (100.0)	-	-	
	6 semptom	1 (100.0)	-	-	-	
Ventilasyon ihtiyacı	Yok	16 (27.1)	26 (44.1)	6 (10.2)	11 (18.6)	0.587
	Var	-	2 (100.0)	-	-	
Yoğun bakım	Yok	16 (26.7)	27 (45.0)	6 (10.0)	11 (18.3)	0.999
	Var	-	1 (100.0)	-	-	
Aşı	Hayır	1 (7.7)	6 (46.2)	2 (15.4)	4 (30.8)	0.336
	Evet	32 (28.6)	47 (42.0)	8 (7.1)	25 (22.3)	
Aşı dozu sayısı	Olmadı	1 (7.7)	6 (46.2)	2 (15.4)	4 (30.8)	0.407
	1	-	6 (100.0)	-	-	
	2	12 (29.3)	15 (36.6)	4 (9.8)	10 (24.4)	
	3	13 (27.7)	20 (42.6)	4 (8.5)	10 (21.3)	
	4	5 (38.5)	5 (38.5)	-	3 (23.1)	
	5	2 (40.0)	1 (20.0)	-	2 (40.0)	

2.2.2 Klinik Periodontal Parametreler:

Klinik olarak, Plak indeksi (Sillness & Loe, 1964)²⁵, Gingival indeks (Loe & Sillness, 1967)²⁶, klinik ataşman kaybı (KAK), sondlama cep derinliği (SCD), sondlamada kanama (SK) yüzdeleri kaydedilmiştir (Tablo-1). Ayrıca, hem SCD hem de KAK 0-3 mm, 4-5 mm ve ≥ 6 mm olan alanların yüzdesi hesaplanmıştır (Tablo-1).

2.2.3 Periodontal Hastalığın Teşhisi ve Sınıflandırılması

Hastalardan alınan panoramik radyograflar ve klinik parametrelere göre hastalar; sağlıklı, gingivitis ve periodontitis olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarda iki veya daha fazla komşu olmayan dişte interdental KAK ≥ 2 mm veya bukkal veya oral KAK ≥ 3 mm varlığı ve SCD >3 mm olan durumlar periodontitis olarak tanımlanmıştır.²⁷ Bukkal veya oral KAK, travmatik kaynaklı diş eti çekilmesi, dişin servikaline uzanan diş çürüğü, 3. molar dişin malpozisyonu veya çekimiyle ilgili 2. molar dişin distalinde KAK varlığı, marjinal periodonsiyumdan direne olan endodontik lezyon varlığı ve vertikal kök kırığının olması gibi gibi periodontal olmayan durumlar periodontitis olarak değerlendirilmemiştir. Daha sonra periodontitis hastaları Evre I/Evre II, Evre III/ Evre IV olarak iki grupta değerlendirilmiştir.²⁷

2.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelenmiş ve bu değişkenler normal dağılmadığından tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm std. sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Nicel değişkenlerin periodontitis ve COVID-19 hastalığı geçirme durumuna göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ile Periodontitis ve COVID-19 hastalığı geçirme durumları arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher-Freeman-Halton Kesin Testi kullanılmıştır. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler SPSS v25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

3. BULGULAR

Bu araştırmadaki 241 hastanın %26.6'sı (n=64) periodontal olarak sağlıklı, %41.1'i gingivitis (n=99) ve %32.4'ü (n=78) periodontitis teşhisi konulmuş hastalardan oluşmuştur. Periodontitis hastaları Evrelere göre sınıflandırıldığında Evre I ve II oranı %30.4, Evre III ve IV oranı %69.3 olduğu saptanmıştır (Tablo 1)

Çalışmaya 126 (%52.3) kadın ve 115 (%47.7) erkek hasta dahil edilmiştir. Erkeklerin kadınlara göre periodontal hastalığa daha eğilimli olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1, p= 0.006). Katılımcıların ortalama yaşı 38.61 ± 15.71 idi. Yaşa bağlı olarak da ilerleyen zamanla periodontal sağlığın bozulduğu saptanmıştır (Tablo 1, p<0.001)

Hastaların %55.2'si yüksek öğrenim düzeyine sahipken %11.6'sı ilköğretim mezunudur. Öğrenim durumunun azalması ile periodontitisin görülme oranının doğrusal ilişki gösterdiği saptanmıştır (Tablo 1, p<0.001)

Sigara alışkanlığının ve vücut kitle indeksindeki artışın periodontal sağlığı olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (Tablo 1, p<0.001).

Çalışma popülasyonundaki bireylerin SK yüzdesi, SCD ve KAK ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir.

Katılımcılar arasında sistemik hastalığın özellikle hipertansiyon varlığının periodontal hastalık için önemli bir etken olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1, p = 0.006).

Hastaların 174'ü (%72.2) COVID-19 geçirmemiş, 6'sı temaslı, kalan 61'i COVID-19 geçirmiştir. COVID-19 geçiren hastaların %96.6'sı evde tedavi olmuştur ve çoğunda en fazla bir veya iki semptom görülmüştür. COVID-19 geçiren hastaların 2'sinde (%3.3) ventilasyon cihazına ihtiyaç olmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar, gingivitis grubundaki bir hasta hariç, COVID-19 hastalığı semptomlarını yoğun bakım gereksinimi olmadan geçirmiştir. Hastalarda COVID-19'u semptomsuz geçirenlerin sayısı sağlıklı grubunda 5, gingivitis grubunda 5 ve Evre I veya II olanlarda 2 kişi olduğu ve Evre III veya IV olan grupta semptomsuz hiç kimse olmadığı ve buna karşın bir ve birden fazla semptom geçirenlerin

sayısı sırasıyla 11, 23, 4 ve 11 olarak saptanmıştır (Tablo 1, p= 0.192).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre immünoenflamatuvar yanıt yönünden periodontal hastalık şiddeti ve COVID-19 hastalığı arasında ilişki ve semptom varlığı açısından fark bulunamamıştır (Tablo 1, p= 0.192). Semptom sayısı, ventilasyon cihazına ihtiyaç duyulması ve yoğun bakım ihtiyacı açısından periodontal sağlıklı, gingivitis ve periodontitis hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 1, sırasıyla p= 0.283, p= 0.587 ve p= 0.999).

4. TARTIŞMA

Periodontitis, dental biyofilmin diş yüzeyine birikmesi ile başlayan dişi destekleyen yapıların yıkımı ile karakterize kronik, bir çok faktörün etkilediği kronik enflamatuvar bir hastalıktır.⁷ Lokal bir yıkım olan periodontitise bağlı olarak mikroorganizmalar ve/veya konağın bunlara karşı ürettiği sitokinleri enzimler sistemik enflamatuvar yükü artırarak,⁸ pnömoni ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarının yanı sıra diyabet ve kardiyovasküler hastalık dahil birçok sistemik hastalığa neden olabilir.¹¹ Periodontitisin etyopatogenezinde bireylerin sosyoekonomik durumu, ilerleyen yaş 28-30 cinsiyet 31 ve sigara³²⁻³⁵ alışkanlığı gibi etkenlerin de periodontal doku yıkımında etkili olabileceği rapor edilmiştir. Bu araştırmada hastalar periodontal durumuna göre sağlıklı, gingivitis, Evre I/II ve Evre III/IV periodontitis olarak dört kategoriye ayrılmıştır. Hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları kaydedilmiştir. Toplam 241 bireyden hipertansiyon olan hastalarda daha fazla periodontal doku yıkımı olduğu tespit edilmiştir. Özellikle erkeklerde, ilerleyen yaş ve düşük eğitim seviyesinin periodontitise eğilimi arttıran etkenler olduğu sonucu elde edilmiştir. 2020 yılından itibaren tüm dünyayı etkileyen SARS-COV-2 virüsüne bağlı gelişen COVID-19 hastalığı bazen hafif semptomlarla sonuçlansa da, ciddi pnömoni ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyerek bazı durumlarda hastanın yaşına ve sistemik problemlere bağlı olarak mortaliteye neden olabileceği saptanmıştır.^{3,5} Bu çalışmada periodontal doku yıkım düzeyi ile COVID-19 hastalığının şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş, ancak periodontal hastalığın COVID-19 hastalığına bir etkisi tespit edilmemiştir.

Periodontitisin obezite, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet, artrit, böbrek hastalığı, Alzheimer ve KOAH gibi sistemik hastalıklara neden olabileceği ileri sürülmektedir.³⁶⁻⁴⁰ Dental plak biyofilm, lipopolisakkaritler gibi virülans faktörleri ve buna karşı konak tarafından üretilen kemokinler, pro-enflamatuvar sitokinler, adhezyon molekülleri gibi faktörler sonucunda lokal yıkımın sistemik dolaşıma girmesi ve oluşan endotel hasarı sonrasında monositlerin endotele yapışması ve lezyon içerisine girerek makrofaj olması, sonrasında makrofajların enzim salgılayarak intramural tromboz ile birlikte trombosit kaynaklı büyüme faktörünün salınması, fibrin yıkım ürünleri, intramural trombozise neden olarak düz kas hücre proliferasyonu gelişmesi ile birlikte damar yapısı bozulur ve kalp damar hastalıkları gelişebilir.^{37,38} Bu çalışmada, periodontal doku yıkımı ile kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki değerlendirilmiş ve periodontitisin bu hastalık üzerinde önemli bir etkisi bulunmamıştır. Araştırmada kardiyovasküler hastalığı olan birey sayısının az olmasının olası ilişkiyi açıklamada yetersiz kalmış olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki popülasyonda sigara kullanımı, ilerleyen yaş, düşük eğitim düzeyi ve erkek cinsiyetin periodontal hastalığı şiddetlendiren faktörler olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun bozulan oral hijyene bağlı olabileceği ve artan dental biyofilme bağlı olarak periodontal hastalığın ilerlemiş olabileceği düşünülmektedir.³¹⁻³⁵ Ayrıca, yaşla birlikte beslenme koşullarının bozulması, eklenen sistemik hastalıklar periodontal hastalığın etiyolojisinde etkili olabilir.²⁸⁻³⁰ Düşük eğitim düzeyi ve azalan diş hekimi kontrolleri ve düzensiz hayat şartları⁴¹ da periodontal doku sağlığını etkileyebilir. Ayrıca, sigaraya bağlı hücrel ve humoral immünetedeki baskılanma gibi etkenler periodontitisin şiddetini doğrudan etkileyebilir.³²⁻³⁵

Bu araştırmada, dahil edilen bireylerde hipertansiyon varlığına ve vücut kitle indeksindeki artışa paralel olarak periodontitis şiddetinde de artış tespit edilmiştir. Kilo artışı ve buna bağlı olarak

artan kronik enflamasyonun ve değişen lipid mekanizmasının periodontal doku yıkımını etkileyebileceği^{39,40} sonucu ileri sürülebilir. Ancak, bu araştırmada sistemik ve/veya lokal proenflamatuvar sitokinler değerlendirilmemiştir. Literatürde hipertansiyon ve obezitenin COVID-19 hastalığına bağlı yoğun bakım ve ölüm riskini arttıran önemli hastalıklar olduğu rapor edilmiştir.³⁶ Aşırı duyarlı (hiper-responsive) konağın, sitokin fırtınası veya sitokin salınım sendromu olarak adlandırılan abartılı sitokin salınımı yaparak bireylerin yaşamlarının tehlikeye girebileceği gösterilmiştir.¹⁷ Sarfraz ve ark.⁴² aşırı kilolu ve obez bireylerde kronik enflamasyona bağlı endotel hasarı, doku faktörlerine bağlı plak rüptürü, trombosit aktivasyonu ile birlikte pıhtının gecikmiş lizisi ile semptomların sağlıklı bireylere kıyasla daha ağır geçebileceğini ve obez bireylerin hastaneye yatma oranının %48 olduğunu rapor etmişlerdir.

Diyabet ile periodontal hastalık arasında çift yönlü ilişki olduğu, nötrofil foksionlarında bozulma gibi immün sistemdeki değişime bağlı olarak aşırı duyarlı konağın yoğun proenflamatuvar sitokin salınımının gerçekleştiği, kontrolsüz diyabetin bir sonucu olarak plazma, damar çeperleri ve dokularda ileri glikasyon ürünlerinin artışı sonucunda damarların ve bağ dokusunun yapısının bozulması ve doku yıkımının kontrolsüz olarak devam ettiği rapor edilmiştir.⁴³⁻⁴⁵ Ayrıca, diyabet hastalarının COVID-19 hastalığında sitokin fırtınasına daha duyarlı olan yüksek risk taşıyan gruplar arasında olduğu bildirilmiştir.^{46,47} Bu araştırmada tip I ve tip II diyabet hastası sayısı oldukça azdı ve periodontal hastalık ile ilişkili bulunmadı. Elde edilen bu sonuçlarda çalışmaya dahil olan populasyon ve diyabetin kontrol altında olup olmadığının bilinmemesinin bir limitasyon olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Kötü oral hijyene bağlı periodontopatojenlerin aspirasyonu veya mikroorganizmaların sistemik kana karışması ya da konağın bu virülans faktörlerine karşı ürettiği pro-enflamatuvar sitokinlerin sisteme girmesi, nötrofil hücre dışı tuzak "trap" üretimini arttıran nötrofillerin erken apoptozisi, toll-like reseptörler, ACE2 reseptörleri gibi mekanizmalarla periodontal hastalık, COVID-19 ve sistemik hastalık arasında ilişki olabileceği rapor edilmiştir.^{22,23,36,48,49}

Gupta ve ark.⁵⁰ hastaneye başvuran 81 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında, hastaların 51'inin hastalığı semptomlu, 30'unun semptomsuz geçirdiğini saptamışlardır. Çalışmada periodontal hastalık şiddeti arttıkça ve COVID-19 bulgularının da artış gösterdiği saptanmıştır. Özellikle periodontal doku yıkımının şiddetine paralel olarak ventilasyon cihazı ihtiyacının 7.45 oranında arttığı ve hastaneye yatış gereksiniminin ise 36.52 oranında arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, Marouf ve ark.⁵¹ toplam 568 COVID-19 ve komplikasyon gelişmeyen hasta ve 110 COVID-19 ve komplikasyon gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada serum HbA1c, beyaz kan hücreleri, D- dimer ve C Reactive Protein (CRP) düzeyleri değerlendirilmiş ve periodontitis olan COVID-19 hastalardaki değerler periodontitis olmayan COVID-19 hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, periodontitis varlığının ölüm, yoğun bakım ihtiyacı ve ventilasyon cihazına ihtiyaç olma oranını sırasıyla 8.81, 3.54 ve 4.57 kat arttırdığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ise diş hekimliği fakültesine başvuran 241 hasta incelenmiş ve 174'ünün COVID-19 geçirmediği tespit edilmiştir. Kalan 67 bireyin 6'sının temaslı ve 61'inin de COVID-19'u çoğunlukla semptomsuz geçirdiği veya bir ya da birkaç semptom ile atlattığı saptanmıştır. Elde edilen verilere göre periodontal hastalık şiddeti ile COVID-19 bulguları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hasta populasyonunun diğer araştırmalardan farklı olarak hastaneye başvuran ya da yoğun bakım hastalarının olmaması, sadece periodontoloji kliniğine başvuran hastaların olması ve çoğu en az bir aşı olmuş bireylerden oluşması sonuçlardaki farklılığın nedenlerinden olabilir.

Bu retrospektif araştırmanın limitasyonlarından birisi, hastaların demografik verileri, klinik periodontal parametreleri ve sistemik hastalıkları incelenmiş, ancak kan, salya, diş eti oluğu sıvısı proenflamatuvar sitokin, enzim düzeylerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Ayrıca, diğer bir limitasyonu ise COVID-19 geçirmiş olan hasta sayısının az olmasıdır. Periodontal hastalık, sistemik hastalık ve COVID-19 arasındaki olası ilişkinin daha detaylı değerlendirileceği çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.SONUÇ

Bu çalışmanın sınırları içinde, periodontal hastalık, sistemik hastalık ve COVID-19 hastalığı geçirme şiddeti, hastalık semptomları, yoğun bakım ihtiyacı ve ventilasyon cihazına gereksinimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diğer taraftan, ilerleyen yaş, düşük eğitim düzeyi, sigara ve hipertansiyonun periodontitis şiddeti ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir.

Değerlendirme / Peer-Review

İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme

Etik Beyan / Ethical statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

It is declared that during the preparation process of this study, scientific and ethical principles were followed and all the studies benefited are stated in the bibliography.

Benzerlik Taraması / Similarity scan

Yapıldı - ithenticate

Etik Bildirim / Ethical statement

ethic.selcukdentaljournal@hotmail.com

Çıkar Çatışması / Conflict of interest

Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Telif Hakkı & Lisans / Copyright & License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmalarını CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.

Finansman / Grant Support

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir. | The authors declared that this study has received no financial support.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. | The authors have no conflict of interest to declare.

Yazar Katkıları / Author Contributions

Çalışmanın Tasarlanması | Design of Study: NÖA (%80), DI (%20)
Veri Toplanması | Data Acquisition: DI%30, AÇ%30, RNB%30, YCK%10
Veri Analizi | Data Analysis: DEGA (%80), NÖA (%15), İNK (%5)
Makalenin Yazımı | Writing up: NÖA (%50), İNK (%40), YCK (%10)
Makale Gönderimi ve Revizyonu | Submission and Revision: NÖA (%50), İNK (%50)

KAYNAKLAR

- Hinrichs JE, Kotsakis GA: Periodontitis in Newman and Carranza's Clinical Periodontology ed 13, 2018.
- Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, et al. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:1414
- Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008;79:1585-91
- Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105:173-179.
- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:30-44.
- Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2020; 78: 103411.
- Altıok D, Savcı EZ, Özkara B, Alkan K, Namdar DS, Tuncer G, et al. Host variations in SARS-COV-2 infection. *Turkish Journal of Biology.* 2020; 45(4),404
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395:470-473.
- Pfutzner A, Lazzara M, Jantz J. Why do people with diabetes have a high risk for severe COVID-19 Disease? - A dental hypothesis and possible prevention strategy. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14:769-771.
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25-32.
- Thakur B, Dubey P, Benitez J, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Scientif Rep.* 2021;11:8562.
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020; 2:1069-1076.
- Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, et al. Periodontitis and respiratory diseases: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis* 2020 ;26(2):439-446
- Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: the cytokine connection. *Med Hypotheses* 2020 ;144:109908.
- Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: a potential reservoir for SARS CoV-2? *Med Hypotheses.* 2020; 143:109907.
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An enflamatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020; 26:1636-1643.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374.
- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020.
- Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol.* 2021;31(6): e2226.
- Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Kobayashi R, Iinuma T, Imai K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci.* 2020; 63:1-3.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395:1033-1034.
- Anand PS, Jadhav P, Kamath KP, Kumar SR, Vijayalaxmi S, Anil S. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol.* 2021;1-7
- Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafin-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses.* 2020 Nov;144:109969.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1): S159-S172
- Silness J, and Loe H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odont. scand.* 1964, 22:112-135
- Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-551
- Papapanou PN, Sanz M, et al. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S173-S182.
- Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, et al: Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 18:611, 1991.
- Chung HY, Cesari M, Anton S, et al: Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 8:18, 2009
- Chung HY, Lee EK, Choi YJ, et al: Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *J Dent Res* 90:830, 2011.
- Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, et al: Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. *J Periodontol* 77:479, 2006.
- Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al: Systemic effects of smoking. *Chest* 131:1557, 2007.
- Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, et al: Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors. *J Periodontol* 67:1185, 1996.
- Brothwell DJ: Should the use of smoking cessation products be promoted by dental offices? An evidence-based report. *J Can Dent Assoc* 67:149, 2001.
- Buduneli N, Biyikoglu B, Sherrabeh S, et al: Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 35:846, 2008.
- Aquino-Martinez & Hernández-Vigueras. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J. Clin. Med.* 2021; 10, 279.
- De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):30-40.
- Hansen PR, Holmstrup P. Cardiovascular Diseases and Periodontitis. *Adv Exp Med Biol.*2022;1373:261-280.
- Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, et al: Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 76:1721, 2005.
- Gorman A, Kaye EK, Apovian C, et al: Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol* 39:107, 2012
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65:260, 1994.
- Sarfraz A, Sarfraz Z, Siddiqui A, Totonchian A, Syed Hashim Abbas Ali Bokhari SHAA, Hussain H, et al. Hypercoagulopathy in Overweight and Obese COVID-19 Patients: A Single-Center Case Series. *The Journal of Critical Care Medicine* 2022;8(1):41-48
- Sato K, Yoneyama T, Okamoto H, et al: The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 20:359, 1993.
- Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE, et al: Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. *J Periodontal Res* 45:748, 2010.
- Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, et al: Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol* 77:15, 2006.

46. Singu S, Acharya A, Challagundla K, Byrareddy SN. Impact of Social Determinants of Health on the Emerging COVID-19 Pandemic in the United States. *Front Public Health*. 2020; 21;8:406.
47. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11.
48. Lawal IO, Kgate MM, Mokoala K, Farate A, Sathekge MM. Cardiovascular disturbances in COVID-19: an updated review of the pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular damage induced by SARS-CoV-2. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 9;22(1):93
49. Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the severity of COVID-19 *Evid Based Dent*. 2021;22(2):66-68.
50. Gupta S, Mohindra R, Singla M, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig*. 2022;26(2):1361-1374
51. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483-491.
52. González-Moles MÁ, Ramos-García P. State of Evidence on Oral Health Problems in Diabetic Patients: A Critical Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021;10(22):5383.
53. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Population-based cohort study investigating the correlation of diabetes mellitus with pleural empyema in adults in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):e7763.
54. Burrows B, Halonen M, Barbee RA, et al: The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 124:523, 1981.