

Covid-19'un Güncel Belirtilerinin Literatür Derlemesi

Büşra Karaduran(0000-0003-1499-8599)^a, Mine Koruyucu(0000-0002-2077-5095)^a

Selcuk Dent J, 2022; 9: 603-608 (Doi: 10.15311/selcukdentj.932255)

Başvuru Tarihi: 04 Mayıs 2021
Yayına Kabul Tarihi: 01 Eylül 2021

ÖZ

Covid-19'un Güncel Belirtilerinin Literatür Derlemesi

Coronavirüs insanda solunum sistemini hedef alan tek zincirli, zarflı, pozitif polariteli RNA virüsüdür ve betacoronavirüs 2b alt grubunda yer almaktadır. Covid-19, 2019 yılının son döneminde Çin'de ortaya çıkmıştır ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Dünya genelinde daha önce pandemiye neden olmuş Sars-CoV virüsüne olan yakın filogenetik benzerliğinden dolayı Sars-CoV-2 de denmektedir. İnkübasyon dönemi ve bulaştırıcılık süresi, asemptomatik hastalar ve bulaştırıcılıkları, aerosol ve damlacık yolu dışındaki bulaş yolları, virüsün dış ortamda ne kadar süre enfektivitesini sürdürdüğü ile ilgili belirsizlikler ve farklı çalışmalar bulunmaktadır. Covid-19 vaka sayıları arttıkça deride ortaya çıktığı bildirilen lezyonların sayısı ve lezyonlarla ilgili veriler artmaktadır. Kutanöz lezyonların viral enfeksiyonlarda sıklıkla ortaya çıktığı düşünülürse Covid-19 enfeksiyonu sonucunda da ortaya çıkmaları muhtemeldir. Deride görülen bulgular hastalığın tespitinde, ayırıcı tanısında, kontrol altına alınmasında ve bulaşıcılık riskinin azaltılmasında önemli olabilmektedir. Oral mukozada ve periodontal dokularda da Covid-19 enfeksiyonuna ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak çeşitli lezyonlar ve bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tat alma duyusundaki değişiklikler Covid-19'da ilk ve en sık ortaya çıkan oral bulgudur. Tat alma duyusundaki kaybın sebebi, Covid-19 hücre reseptörü ACE-2'nin tat tomurcuklarının en yoğun olduğu dilde bol miktarda bulunması ile açıklanabilmektedir. Covid-19 hastaların oral mikrobiyotasını incelemek ve tanımlamak, periodontal sağlık için risk faktörlerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi için yararlı olacaktır. Derideki bulgular ekstraoral muayenede, oral dokulardaki bulgular ise intraoral muayenede diş hekimleri için önemli olabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

COVID-19; Deri Bulguları; Oral Bulgular.

ABSTRACT

Literature Review of Current Symptoms of Covid-19

Coronavirus is a single-stranded, enveloped, positive-polarity RNA virus that targets the respiratory system in humans and is in the 2b subgroup of betacoronavirus. In late 2019, the outbreak of Covid-19 caused worldwide pandemic. Covid-19 emerged in China in the last period of 2019 and spread all over the world, causing a pandemic. It is also called Sars-CoV-2 because of its close phylogenetic similarity to the Sars-CoV virus that previously caused pandemics worldwide. There are uncertainties and different studies about the incubation period and duration of contagion, asymptomatic patients and their contagiousness, transmission routes other than the aerosol and droplet path, how long the virus continues its infectivity in the external environment. As the number of Covid-19 cases increases, the number of lesions reported to occur on the skin and data on lesions also increase. Considering that cutaneous lesions occur frequently in viral infections, they are likely to occur as a result of Covid-19 infection. Findings seen on the skin can be important in the detection, differential diagnosis, control and reduction of the risk of contagion. Various lesions and symptoms may occur in the oral mucosa and periodontal tissues due to Covid-19 infection and drug used. Loss of taste are the first and most common oral manifestation in Covid-19. The reason for the loss of taste can be explained by the abundance of Covid-19 cell receptor ACE-2 in the tongue where taste buds are the most intense. Examining and defining the oral microbiota of these patients will be useful for determining and evaluating risk factors for periodontal health. Skin symptoms are important in extra-oral examination and oral symptoms are important in intra-oral examination for dentists.

KEYWORDS

COVID-19; Skin Manifestations; Oral Manifestations.

GİRİŞ

Coronavirüs insanda solunum sistemini hedef alan tek zincirli, zarflı, pozitif polariteli RNA virüsüdür ve betacoronavirüs 2b alt grubunda yer almaktadır.¹ Elektron mikroskopundaki görüntüsü taç'a benzediği için latince taç demek olan "corona" ile ifade edilmiştir. Covid-19, 2019 yılının son döneminde Çin'de ortaya çıkmıştır ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Dünya genelinde daha önce pandemiye neden olmuş Sars-CoV virüsüne olan yakın filogenetik benzerliğinden dolayı Sars-CoV-2 de denmektedir.² Yarasaların Covid-19 için ana kaynak olduğu, yılan ve karıncayiyen gibi hayvanların ara konak olduğu ve virüsle enfekte hayvanın yiyecek olarak tüketilmesi ile de insana geçtiği düşünülmektedir.^{3,4} Enfekte bireyden yakın temas, konuşma, hapsirme ve öksürüğün neden olduğu aerosol ve damlacık yoluyla direk olarak sağlıklı bireylere bulaşmaktadır.⁵ Hasta kişiden

kişiden yayılan damlacıklara ve aerosollere başka birinin ellerinin temas etmesi sonucunda kişinin ellerini ağız, burun ve göz mukozasına götürmesiyle de dolaylı olarak bulaş gerçekleşebilmektedir.⁶ Dışkı örneklerinde canlı koronavirüs tespit edilmiş olmasına rağmen oral-fekal yoldan bulaş olduğuna dair kesin kanıt bulunmamaktadır.⁷ Bulaştırıcılığın semptomlar görüldükten sonra veya semptomlar ortaya çıkmadan 2-3 gün önce başladığı bildirilmekle birlikte asemptomatik bireylerin bulaştırıcılık oranlarına dair farklı çalışmalar bulunmaktadır.⁸ Bulaştırıcılık oranı bulgular ortaya çıktıktan hemen sonra en yüksektir ve hastalığın ilerleyen günlerinde giderek azalmaktadır.⁹ Bulaştırıcılıkta viral yük önemlidir ve semptomların görülmesiyle birlikte viral yükün arttığı bildirilmektedir. Asemptomatik hastalarda semptomatik hastalardaki kadar viral yük mevcut olmasının nadir olduğu belirtilmektedir.¹⁰

^a İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, İstanbul, Türkiye

Virüs bulaştıktan sonra hastalıkla ilgili bulguların ortaya çıkmasına kadar geçen süreye inkübasyon dönemi adı verilmektedir. Bu süre Covid-19'da 2-14 gün arasında değişmektedir.^{11,12} Sıklıkla ortaya çıkan klinik bulgular; ateş, kuru öksürük, halsizlik, kas ve eklem ağrıları, koku ve tat almada değişikliklerdir. Boğaz ağrısı, rinore, nazal konjesyon, hapşırma gibi üst solunum yolu bulguları nadir olarak görülmektedir. Diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistemle ilgili bulgular çocuklarda daha sık görülmektedir. Daha ağır geçiren hastalarda solunum yetmezliği, pnömoni, hipoksi, multiorgan yetmezliği ve şok tablosu ortaya çıkabilmektedir.^{8,13} Yapılan çalışmalarda klinik bulgu saptanmayan ve asemptomatik geçiren bazı hastaların akciğer tomografilerinde pnömoni saptanmıştır.¹³ Covid-19'un inkübasyon dönemi ve bulaştırıcılık süresi, asemptomatik hastalar ve bulaştırıcılıkları, aerosol ve damlacık yolu dışındaki bulaş yolları, virüsün dış ortamda ne kadar süre enfektivitesini sürdürdüğü ile ilgili belirsizlikler ve farklı çalışmalar bulunmaktadır.¹⁴

Covid-19 deride de çeşitli semptomlara ve lezyonlara neden olabilmektedir; derideki bulguları hastalığın tespit edilmesinde, bulaşıcılık riskinin azaltılmasında ve kontrol altına alınmasında etkili olabilmektedir.¹⁵ Covid-19'un ayrıca bildirilen çeşitli oral bulguları da mevcuttur. Bu durum özellikle de diş hekimleri için tedavi sırasında hastalarla yakın temas kurmaları, tükürük ve kana maruz kalabilmeleri nedeniyle yüksek risk oluşturmaktadır. Covid-19'un teşhis edilebilmesinde ve hastaların yönlendirilmesinde de önemli olabileceğinden diş hekimleri bu belirtiler hakkında yeterli bilgiye sahip olmalıdır.¹⁶

COVID-19 VE DERİ BULGULARI

Covid-19 vaka sayıları arttıkça deride ortaya çıktığı bildirilen lezyonların sayısı ve lezyonlarla ilgili veriler de artmaktadır. Kutanöz lezyonların viral enfeksiyonlarda sıklıkla ortaya çıktığı düşünülürse Covid-19 enfeksiyonu sonucunda da görülmeleri muhtemeldir.¹⁵ Covid-19 hemoglobinin yapısına saldırarak eritrositleri hedef aldığı için vasküler değişikliklere ve deride vasküler lezyonlara neden olabilmektedir. Covid-19 hastalarında deride lezyon görülme sıklığı %20 olarak tespit edilmiştir.^{15,17} Ayrıca saç dökülmesinde artışın görüldüğü vakalar da bildirilmiştir.¹⁸ Yapılan bir literatür taramasında hasta kişilerde ortaya çıkan en sık deri bulgusunun makülopapüller ekzantem (morbilliform) olduğu tespit edilmiştir. Sonrasında sırasıyla papüloveziküler döküntülerin, ürtikerin, ağrılı akral kırmızı-mor papüllerin, livedo retikularis lezyonlarının ve peteşinin görüldüğü belirtilmiştir. Lezyonlar sıklıkla göğüs bölgesinde lokalize olmakla birlikte akral bölgelerde de tespit edilebilmektedir.¹⁹ İspanya'da deri bulguları görülen 375 Covid-19 hastasında yapılan çalışma sonucunda kutanöz lezyonların; akral bölgede eritemli vezikül veya püstül alanlar, veziküler erüpsiyonlar, ürtiker, makülopapüler erüpsiyonlar, livedo lezyonları ve nekroz alanlar olarak görülebileceği

belirtilmiştir.²⁰ İlerleyen dönemde de Covid-19 hastalarında eritroderma, eritroma nodozum, eritema multiforme, pruritus gibi farklı lezyonların da tespit edilebileceği belirtilmektedir.²¹ Hafif semptomların görüldüğü bazı hastalarda trombojenik vaskülopati, kompleman bileşenlerinin birikmesi veya Covid-19'un S proteinindeki glikoproteinler nedeniyle olduğu tahmin edilen, dang hummasına benzer tipik peteşiyal/eritematöz purpurik lezyonların görüldüğü vakalar bildirilmiştir. Covid-19 hastası bazı çocuklarda Kawasaki sendromunda veya toksik şok sendromunda görülebilen deri döküntülerine benzer klinik tablonun ortaya çıktığı görülmüştür.²² Ayrıca ürtiker, makülopapüler döküntüler, skleroderma gibi viral aşılardan sonrası ortaya çıkabilen deri lezyonlarının Covid-19 aşısına bağlı olarak da görülebileceği tahmin edilmektedir.²¹

Perniyo gibi akral bölgelerde ortaya çıkan lezyonların genelde Covid-19 enfeksiyonunu asemptomatik veya hafif geçiren çocuklarda ortaya çıktığı görülmüştür.²³ Perniyo lezyonları soğuğa bağlı olarak ortaya çıkan, etiyolojisi tam belli olmayan, kaşıntılı ve ağrılı lezyonlardır. Covid-19 hastalarında hiperkoagulyasyona bağlı olarak ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.¹⁵ Livedo lezyonları ise sıklıkla yetişkin ve ağır seyirli Covid-19 hastalarında tespit edilmiştir.²³ Livedo lezyonlarının Covid-19'da hipoksiye bağlı oksijensiz venöz kan ve yaygın intravasküler pıhtılaşma sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.²²

Veziküler deri lezyonlarının hastalığın erken döneminde görüldüğü tespit edilmiştir. Akral bölgede ortaya çıkan lezyonlar ise sıklıkla sistemik bulgulardan sonra görülmektedir. Diğer deride ortaya çıkan lezyonlar Covid-19'un sistemik bulgularıyla aynı dönemde ortaya çıkma eğilimindedir.¹⁹ Deride görülen bulgular hastalığın tespitinde, ayırıcı tanısında, kontrol altına alınmasında ve bulaşıcılık riskinin azaltılmasında önemli olabilmektedir.¹⁵

Derideki ortaya çıkabilen semptomlar sadece Covid-19 virüsünün neden olduğu lezyonlar olmayabilmektedir. Sağlık çalışanlarının Covid-19'dan korunabilmesi amacıyla koruyucu ekipmanları uzun süreli kullanmalarına da bağlı dolaylı olarak burun köprüsü, eller, yanaklar ve alın bölgelerinde kutanöz ülseratif lezyonların görülebilmemesine neden olabilmektedir.²⁴ N95 maske kullanımı nedeniyle kağıt dermatiti ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca uzun süre maske kullanımı kulağın arka bölgesinde tahrişe ve lezyon oluşumuna sebep olabilmektedir.¹⁸

COVID-19 VE ORAL BULGULAR

Covid-19 nedeniyle tükürük bezlerindeki ACE-2 ekspresyonu artmaktadır ve bunun sonucunda da akut parotitis gibi tükürük bezi hastalıkları ortaya çıkabilmektedir.²⁵ Ağrı, rahatsızlık, iltihaplanma ve sekretuar disfonksiyon gibi bulguları olan akut siyaladenite neden olabileceği belirtilmektedir.

Salgılanan inflamatuvar sitokinler tükürük bezlerinin inflamatuvar sürecini hızlandırabilmektedir.²⁶ Ortaya çıkan akut parotitis tablosu, seröz sekresyonun ve enzim içeriğinin artışıyla birlikte tükürük içeriğinin ve yoğunluğunun değişmesine neden olabilmektedir. Artmış seröz sekresyon veya enzim içeriğine sahip olan tükürük ağız köşelerini irrite ederek angular cheilitise sebep olabilmektedir ancak bununla ilgili bulgular ve kanıtlar yeterli değildir. Covid-19 hastalarında angular cheilitis oluşumuna neden olan potansiyel predispozan faktörlerin belirlenmesi ile ilgili daha fazla epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.²⁵

Son dönemde bazı Covid-19 hastalarında ağız kuruluğu görüldüğü tespit edilmiştir.²⁷ Covid-19'un ACE-2 reseptörü aracılığıyla tükürük bezlerini enfekte etmesi inflamatuvar sürecin başlamasına neden olarak ağız kuruluğunu tetikleyebileceği tahmin edilmektedir.²⁸ Periferik ve santral sinir sistemine sinaptik temas yoluyla girdiği varsayılan Covid-19'un nöroinvasiv ve nörotropizm gibi nörotoksik özelliklerinin de ağız kuruluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Tat duyusunda meydana gelen kaybın sekonder olarak ağız kuruluğuna sebep olabileceği de belirtilmektedir.²⁷ Covid-19'un tat kaybı ve ağız kuruluğu ile ilgili tam kesin patofizyolojik mekanizmasını ortaya çıkarabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.²⁹ Pandemiyle birlikte günlük hayatta maske kullanımının başlaması, ağız solunumunun artmasına ve dolayısıyla ağız kuruluğuna neden olabilmektedir. Pandemi sürecindeki anksiyete, stres, antidepresan ilaç kullanımı, uyku düzensizlikleri, alkol ve uyuşturucu kullanımı, finansal zorluklar da bu durumu tetikleyebilmektedir.³⁰

Tat alma duyusundaki değişiklikler Covid-19'da ilk ve en sık ortaya çıkan oral bulgudur.³¹ Tat alma duyusundaki kaybın sebebi, Covid-19 hücre reseptörü ACE-2'nin tat tomurcuklarının en yoğun olduğu dilde bol miktarda bulunması ile açıklanabilmektedir.³² Yayınlanan Covid-19, oral ve bukkal mukoza terimlerini içeren 35 vaka incelenerek Covid-19'daki oral belirtiler ve lezyonlar hakkında bilgi sahibi olmak için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda; Covid-19'un oral belirtileri arasında ülser, erozyon, bül, vezikül, püstül, fissürlü dil, makül, papül, plak, pigmentasyon, ağız kokusu, beyazımsı alanlar, hemorajik kabuk, nekroz, peteşi, şişlik, eritem ve spontan kanamanın yer alabileceği belirtilmiştir. Lezyonların en yaygın olarak dil (%38), dudak mukozası (%26) ve damakta (%22) ortaya çıktığı görülmüştür. Ön tanılarında aftöz stomatit, herpetiform lezyonlar, kandidiyazis, vaskülit, Kawasaki benzeri hastalık, Eritema Multiforme benzeri hastalık, mukozit, ilaç erüpsiyonu, nekrotizan periodontal hastalık, anjina bülloza benzeri tablo, angular cheilitis, atipik Sweet sendromu ve Melkerson-Rosenthal sendromundan şüphelenilmiştir. İncelenen

vakaların %68'inde oral lezyonların semptomatik olduğu kaydedilmiştir. Oral lezyonların her iki cinsiyette de neredeyse eşit olarak görüldüğü bulunmuştur (%49 kadın ve %51 erkek). Covid-19 hastalığını ağır geçiren yaşlı hastalarda daha yaygın ve şiddetli oral lezyonların görüldüğü tespit edilmiştir.³¹ Son dönemde bazı Covid-19 hastalarının dil bölgesinde coğrafik dile benzeyen belirtiler görülmüştür. Coğrafik dilin yüksek IL-6 sitokin seviyesi ile ilişkisinin olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Covid-19'da da aynı sitokin seviyesinde görülen yükselmenin aralarındaki ilişkinin sebebi olabileceği belirtilmektedir.³³

Covid-19'la eş zamanlı olarak ağız içinde bakteriyel enfeksiyon görülmesinin özellikle nekrotizan ülseratif periodontal hastalığın prevelansında artışa neden olması öngörülmektedir. Covid-19 ile enfekte olan kişilerin metagenomik analizlerinde yüksek oranda Prevotella İntermedia tespit edilmiştir. Ek olarak oral hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde rol olan Streptokok, Fusebakterium, Treponema, Veillonella türleri de görülmüştür. P.İntermedia, Treponema, Fusebakterium akut periodontal hastalıklara sebep olan ana patojen bakterilerdir. Covid-19 ile birlikte görülen P.İntermedia nekrotizan periodontal hastalıklar için predispozan faktör olabilmektedir.³⁴ Ağızdaki patojenler solunum yolu boyunca kolonize olarak özellikle yüksek riskli kişilerde akciğer enfeksiyonunu şiddetlendirebilmektedir. Oral kavite Chlamydia Pneumoniae gibi solunum yolu patojenleri için rezarvar olabilmektedir. Ağız hijyeninin iyileştirilmesi oral patojenlerin kolonizasyonunu ve dolayısıyla Covid-19'un solunum yolu komplikasyonlarını azaltabilmektedir.³⁵

Periodontal hastalıkta ve Covid-19'da görülen inflamatuvar yanıt, aralarında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Periodontitisin patofizyolojisi sitokin yanıtına bağlanmaktadır. Covid-19'da da görülen sitokin fırtınasının ağır klinik tablolara yol açtığı bilinmektedir. Aralarındaki ilişkinin anlaşılması, Covid-19 süresince ağız hijyenine çok dikkat edilerek periodontal sağlığın korunabilmesi için önemli olmaktadır.³⁶ 65 yaşüstü yaşlı hastalarda ve kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kalp rahatsızlığı gibi ciddi sistemik hastalığa sahip her yaşta hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun ağır geçirilme riski daha yüksektir. Kötü ağız hijyeni de aynı sistemik hastalıkların komplikasyonlarını arttırabilmektedir. Oral hijyenin geliştirilerek sistemik hastalıkların komplikasyonlarını azaltmak Covid-19'un ağır geçirilme riskini de azaltmış olacaktır.³⁵ Yapılan bir çalışma periodontal hastalığa sahip Covid-19 hastalarında ölüm riskinin daha yüksek olabileceğini göstermiştir. Sonuçlar periodontal hastalığı olan kişilerdeki oral bakteri yükünün Covid-19 enfeksiyonunun prognozunu etkileyebileceğini ve oral mikrobiyomun şiddetli Covid-19 komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.³⁷ Tedavi

edilmemiş orta ve şiddetli periodontitisin, Covid-19'un şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir.³⁸

Periodontal sağlık kişinin sistemik sağlık durumu ile yakından ilişkilidir. Son dönemde yapılan çalışmalar periodontal hastalığın şiddeti ve Covid-19 arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Bu ilişkinin Galektin-3 (Gal-3) aracılı artan viral bağlanma ve bağışıklık yanıtından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda periodontitisin şiddeti ve Gal-3 seviyesindeki artış arasında da pozitif bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Beta-galaktozid bağlayıcı proteinlerin bir üyesi olan Gal-3 birçok dokuda; bağışıklık hücrelerinde, epitel hücrelerinde, endotelial hücrelerde, duyu nöronlarında bulunmaktadır ve fibrozis, hücre büyümesi, inflamasyon, transformasyon, anjiyogenez, pre-mRNA eklenmesi gibi birçok önemli biyolojik olayda görev almaktadır. Çeşitli inflamatuvar hastalıkların süreçlerine dahil olan hayvansal bir lektindir.³⁹ Enfeksiyon sırasındaki şiddetli inflamasyonun indükleyicileri olarak bilinen Toll benzeri reseptör-4'ün (TLR-4) ve Nükleer Faktör kappa-Beta (NF-kB) bağımlı yolağın agonistidir.⁴⁰ Proinflamatuvar bir proteindir ve T-hücre aracılı inflamasyonda rol oynamaktadır. Covid-19'un konak hücreye girişinde önemli olan S proteininin ve Gal-3'ün morfolojilerinin ve yapılarının neredeyse tamamen benzer olduğu bulunmuştur.³⁹ S proteininin S1 alt üniti hücreye bağlanmada ve girişte önemlidir. S1 alt ünitenin CTD ve NTD olmak üzere iki farklı bölümü vardır. S1-CTD, hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörüne bağlanmaktadır.⁴⁰ S1-NTD, hücre yüzeyinde bulunan GM1 gangliozid molekülüyle güçlü etkileşim kurarak konak hücreye olan adezyonun sağlanmasında görevlidir. Galaktinler de GM1 gangliozitine yüksek affinite göstermektedir. Bu durumun viral adezyonu arttırdığı düşünülmektedir.³⁹ Gal-3 şiddetli Covid-19 ile ilişkili Sitokin Fırtınası Sendromunun etkisini arttırabilmektedir. Şiddetli Covid-19 enfeksiyonu sırasında; dolaşımdaki makrofajlarda, monositlerde ve dendritik hücrelerde artan plazma Gal-3 konsantrasyonları gözlenmektedir. Gal-3; TLR-4 reseptörlerine bağlanarak IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasını indükleyebilmektedir. Bu süreç pozitif feedback mekanizmasıyla daha fazla Gal-3 salgılanmasına neden olarak Sitokin Fırtınası Sendromunun gelişmesine de neden olabilmektedir.⁴⁰ Gal-3 inhibisyonu, Covid-19'un hücreye olan adezyonuna zarar verebilmektedir ve viral aktivitenin azalmasına neden olabilmektedir. Gal-3 inhibitörleri; IL-1 ve IL-6'nın üretimini azalmasını, IL-10'un üretimini artmasını sağlamaktadır. Böylece proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak Covid-19 hastalarındaki Sitokin Fırtınası Sendromunun görülme riskini azaltmaktadır.³⁹

Kronik periodontitis ve oral kanser gibi durumlarda, oral mukozadaki osteopontin ve IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu, melatonin seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Osteopontin p38-MAPK'ı aktive etmektedir, p38-MAPK ise NF-kB'yi uyarmaktadır ve bu sayede proteaz furinin seviyesini yükseltmektedir. IL-6'nın

kaveolin-1 aracılı JNK-AP-1 sinyal yolunu uyarması da katepsin L seviyesini arttırmaktadır. Hem katepsin L hem furin proteazlarının Covid-19'un konak hücreyi enfekte etmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Furin, S proteinini S1 ve S2 alt ünitelerine ayırmaktadır. S1 alt üniti ACE2 reseptörüne bağlanmaktadır. Bağlanmanın ardından virüsün hücreyle birleşmesi; sistein proteazları katepsin B/L'nin aracılık ettiği endozomal füzyon ve serin proteazı TMPRSS2'nin aracılık ettiği plazma membran füzyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Melatonin ise katepsin L'yi bloke ederek virüs kaynaklı inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmaktadır, katepsin aracılı gerçekleşen konak hücre ve virüs arasındaki füzyonu bozmaktadır. Kronik periodontitis ve oral kanserlerdeki artan proteaz seviyelerinin oral mukoza aracılı Covid-19 enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırabileceği düşünülmektedir.⁴¹

Covid-19 hastalarındaki oral hijyen eksikliği, fırsatçı enfeksiyonlar, stres, immünosupresyon, vaskülit ve Covid-19'a karşı verilen sekonder hiperinflamatuvar yanıt oral lezyonların başlangıcındaki önemli predispozan faktörler olabilmektedir.³¹ Covid-19 hastalarının kullandığı ilaçların da ağız sağlığını etkilemesi ve sorunlara yol açması muhtemeldir.⁴² Örneğin Covid-19 hastalarının kullandığı klorokin gibi ilaçlar oral bölgede pigmente lezyonlara neden olabilmektedir. Covid-19'la ilişkili olabilecek oral bulguların tespiti için kapsamlı bir intra-oral muayene yapılması gerektiği dikkate alınmalıdır. Covid-19 enfeksiyonuyla tükürük bezlerinin glandular parankiminde görülebilecek olası değişikliklere bağlı olarak hastalığın erken teşhisinin yapılabilmesi için diş hekimleri muayene sırasında tükürük bezlerinin durumuna ve tükürüğün akışına dikkat etmelidir.⁴³ Bu hastaların oral mikrobiyotasını incelemek ve tanımlamak, periodontal sağlık için risk faktörlerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi için yararlı olacaktır.⁴⁴

SONUÇ

Covid-19, 2019 yılının son döneminde Çin'de ortaya çıkmıştır ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Bulaş yolları, semptomları, tanı yolları, tedavisi, aşı çalışmaları ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Derideki bulgular diş hekimleri için extraoral muayenede, ağız içerisindeki bulgular ise intraoral muayenede önemli olabilmektedir. Covid-19 hastalarının oral mikroflora özellikleri, tedavide kullanılan ilaçların oral mukozaya olan etkileri ve verilen inflamatuvar yanıtın periodontal dokulardaki etkisi üzerine daha çok çalışılması ve araştırma yapılması gerekmektedir. Bu konuyla ilgili yapılacak çalışmalar Covid-19'un oral mukoza üzerindeki etkisini anlayabilmek için yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Santacroce L, Charitos IA, Carretta DM, De Nitto E, Lovero R. The human coronaviruses (HCoVs) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(1):93-106.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32150360.
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance [Internet]. WHO (2 March 2020). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
4. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924.
5. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2311-2313.
6. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate (10 April 2020) <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>
7. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1757-1761.
8. Akbıyık A, Avşar Ö. Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2020;5(2):109-116.
9. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711.
10. Metintaş S. COVID-19'un Epidemiyolojisi. *Eurasion J Pulmonol. Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler başlıklı ek sayısı*. 2020;4-15.
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582.
13. Kömürçüoğlu B. COVID-19'un Klinik ve Laboratuvar Bulguları. *Eurasion J Pulmonol. Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler başlıklı ek sayısı*. 2020;28-33.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara.
15. Öner Ü, Akdeniz N. COVID-19 İle İlişkili Kutanöz Bulgular. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020;25:294-299.
16. Singh G, Priya H, Mishra D, Kumar H, Monga N, Kumari K. Oral manifestations and dental practice recommendations during COVID-19 pandemic. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(1):102-109.
17. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13.
18. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM, et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain - A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(7):1545-1547.
19. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98(2):75-81.
20. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-77.
21. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Coronavirus-days in dermatology. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13438.
22. Athwani V, Gothwal S. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Children. *J Skin and Stem Cell*. 2020;7(2):e106890.
23. Kurmuş GI, Koç E. COVID-19 Deri Bulguları. *YIU Sağlık Bil Derg*. 2020;1:69-72.
24. Elston DM. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1085-1086.
25. Riad A, Kassem I, Issa J, Badrah M, Klugar M. Angular cheilitis of COVID-19 patients: A case-series and literature review. *Oral Dis*. 2020 Oct 11:10.1111/odi.13675.
26. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol*. 2020;108:104821.

27. Saniasiaya J. Xerostomia and COVID-19: Unleashing Pandora's Box. *Ear, Nose & Throat J.* 2021;100(2):139.
28. Katz J. Prevalence of dry mouth in COVID-19 patients with and without Sicca syndrome in a large hospital center. *Ir J Med Sci.* 2021;12:1-3.
29. Belchior Fontenele MN, Pedrosa M da S. Xerostomia and Taste Alterations in COVID-19. *Ear, Nose & Throat J.* 2021;100(2):186-187.
30. DeStefano AW. The pandemic has made dry mouth products more important [Internet]. *RDH* (Sep 2020). <https://www.rdhmag.com/patient-care/xerostomia/article/14184446/dry-mouth-and-the-covid19-pandemic>
31. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* 2020;34(1):e14578.
32. Odeh ND, Babkair H, Abu-Hammad S, Borzangy S, Abu-Hammad A, Abu-Hammad O. COVID-19: Present and Future Challenges for Dental Practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3151.
33. Hathway RW. COVID tongue. *Br Dent J.* 2021;230(3):114.
34. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis.* 2021;27(3):768-769.
35. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J.* 2020;43(4):325-327.
36. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses.* 2020;144:109908.
37. Larvin H, Wilmott S, Wu J, Kang J. The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:604980.
38. Vieira AR. Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral Dis.* 2021;27(3):770.
39. Kara C, Çelen K, Dede FÖ, Gökmenoğlu C, Kara NB. Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(16):1425-1427.
40. Caniglia JL, Asuthkar S, Tsung AJ, Guda MR, Velpula KK. Immunopathology of galectin-3: an increasingly promising target in COVID-19. *F1000Res.* 2020;9:1078.
41. Madapusi Balaji T, Varadarajan S, Rao USV, Raj AT, Patil S, Arakeri G, et al. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Med Hypotheses.* 2020;144:109936.
42. Bozoğlan A, Yılmaz Bozoğlan M. Periodontal hastalık, SARS-CoV-2 ve ilaçlar. Emingil G, editör. *Diş Hastalıkları ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2020;75-82.
43. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis.* 2020;00:1-3.
44. Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses.* 2020;144:109969.

Yazışma Adresi:

Büşra KARADURAN

E-mail : bsrkaraduran@gmail.com