



RELATIONSHIP MECHANISMS BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND COVID-19

PERİODONTAL HASTALIK VE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ MEKANİZMALARI

Aysan LEKTEMÜR ALPAN¹

¹Associate Professor, PhD DDS, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry Pamukkale University, Denizli/TURKEY

ORCID ID: **0000-0002-5939-4783**

Corresponding Author:

Aysan LEKTEMÜR ALPAN,

Adress: Pamukkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD Kınıklı Kampüsü 20106, Turkey. Postcode: 01380.

e-mail: ysnlpn@gmail.com, Phone: +90 505 389 0608

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: December 15, 2021

Accepted / Kabul: January 14, 2022

Online Published / Yayınlanma: February 28, 2022

DOI:

LEKTEMÜR ALPAN A. Relationship Mechanisms Between Periodontal Disease and Covid-19. Dent & Med J - R. 2022;4(1):48-58.

Abstract

Periodontal disease is a chronic multifactorial infectious and inflammatory disease associated with various chronic systemic diseases such as diabetes, cardiovascular diseases (CVD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension, Alzheimer's disease. The same systemic diseases have also been associated with serious COVID-19 infections. Several recent studies have proposed hypotheses for the potential relationship between periodontal disease and severe COVID-19. All this supports the importance of good oral health during the COVID-19 era. Therefore, new strategies to identify and treat patients at risk of periodontal disease may be beneficial to reduce the severity and transmission of COVID-19.

Keywords: COVID-19, oral hygiene, periodontal disease, periodontitis.

Özet

Periodontal hastalık; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (CVD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli kronik sistemik hastalıklarla ilişkili kronik çok faktörlü enfeksiyöz ve enflamatuvar bir hastalıktır. Aynı sistemik hastalıklar, ciddi COVID-19 enfeksiyonları ile de ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, periodontal hastalık ile şiddetli COVID-19 arasındaki potansiyel ilişki için hipotezler önermiştir. Tüm bunlar, COVID-19 döneminde de iyi ağız sağlığının önemini desteklemektedir. Bu nedenle, periodontal hastalık riski altındaki hastaları belirlemeye ve tedavi etmeye yönelik yeni stratejiler, COVID-19 şiddetini ve bulaşını azaltmak adına faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, oral hijyen, periodontal hastalık, periodontitis.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Yeni koronavirüs hastalığı, insandan insana temas yoluyla bulaşan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu enfeksiyöz bir durumdur. Koronavirüs hastalığı 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın ilan edilmiştir ve bu salgın dünya çapında sağlık sistemlerine ve profesyonellere ağır bir yük getirmiştir.

Periodontal hastalıklar oldukça yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardır (1). Enfeksiyonun ilerlemesi durumunda, dişi destekleyen dokuların tahribatına ve periodontal ceplerin oluşumuna yol açar (2). Literatürdeki artan kanıtlar, kronik düşük yüklü bir inflamasyon olarak periodontitisin; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (CVD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon ve kanser dahil olmak üzere çeşitli kronik sistemik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (3-7). Bu sistemik hastalıklar ve yaşlılık, ağır seyreden COVID-19 enfeksiyonları için de risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (8, 9). Ağır seyreden COVID-19 vakalarında bakteriyel süperenfeksiyonlara yaygın olarak rastlanılmış ve bu bakterilerin ağız boşluğu ile ilişkili olduğu görülmüştür (10).

Periodontitisin hafif ve orta dereceli formlarında bile dişeti epitelinde ülserasyon gerçekleşir. Ülsere epitelde, bakteriyel patojenler (11) ve potansiyel olarak SARS-CoV-2 gibi viral patojenler (12) tarafından istila riski artabilir. Ayrıca, enfekte periodontal dokulardan, konakçı kaynaklı proenflamatuvar sitokinler ve doku yıkım araçları dolaşım sistemine dağıldığından, periodontitis karaciğerde akut faz yanıtını aktive edebilir ve sistemik enflamasyonu artırabilir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarında görülen sitokin fırtınası, periodontitisin sitokin ekspresyon profili ile birçok ortak bileşene sahiptir bu durum periodontitis ile COVID-19 enfeksiyonu ve komplikasyonları arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (13). Bu derlemede, periodontal hastalıklar ve COVID-19 arasındaki potansiyel ilişkiler literatür eşliğinde ele alınmıştır.

TARTIŞMA

SARS-CoV-2'nin birincil giriş yolunun, ağız boşluğu, burun veya gözlerdeki hücrelerle ilk temasına ve kolonizasyonuna yol açan damlacıklar tarafından olduğuna inanılmaktadır (14). Bu virüs için pozitif teşhis konan hafif vakalarda ateş, öksürük, baş ağrısı, anozmi, tat kaybı vb. değişken belirtiler gelişmektedir. Orta ila şiddetli vakalarda solunum yetmezliği meydana gelmekte, bazı vakalarda yoğun bakım ünitesinde yatışa ve ölüme neden olabilmektedir (15).

Bu yeni keşfedilen virüsün hedef hücreleri solunum yolundadır ancak kalp veya mide-bağırsak yolu gibi diğer yerler de hedefleri arasında yer alır (16). Şimdiye kadar ağırlıklı olarak nazal ve bazen orofarengeal sürüntüler, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile test edilerek, hastaların COVID pozitif veya negatif olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır (17). Bununla birlikte, PCR testi ile hastalığın belirgin klinik belirtilerini gösteren fakat COVID-negatif vakalar da bildirilmiştir (18, 19). Ayrıca, iyileşmeden sonra klinik belirtilerin nüksettiğini gösteren hastalar da bulunmaktadır (20). Geriye dönük veriler, SARS-CoV-2'nin yeniden etkinleşme olasılığını da göstermiştir (21). Tüm bu gözlemler, testlerin doğruluğu, farklı virüs suşlarının varlığı, yeniden enfeksiyon olasılığı vb. hakkında birçok soruyu gündeme getirmiştir. Bu sonuçlardan sonra, ister aktif

ister gizli durumda olsun, SARS-CoV-2 için rezervuar görevi görebilecek ve numunelerin alındığı ilk nazofarengeal/orofarengeal yollar dışında anatomik bir kaynak olup olmadığı sorgulanmaya başlanmıştır.

Periodontal cep, karmaşık subgingival biyofilmlerin gelişmesine izin veren dişin kök kısmı ile açıkta kalmış bir bağ dokusu ve ülsere epitelden oluşan bir mukozal duvar içeren spesifik subgingival ortamlara sahiptir. SARS-CoV-2'nin kendi için bir rezervuar görevi gördüğü periodontal cepten çoğalarak, tükürükle karışıp vücut içinde dağılabileceği ve sistemik dolaşıma girebileceği varsayılmıştır (12). Ek olarak, kronik periodontitiste artan proteaz seviyelerinin potansiyel olarak oral mukoza aracılı bir koronavirüs riskini artırabileceği öne sürülmüştür (22). Yapılan bir kadavra çalışmasında, COVID-19 pozitif kişilerden alınan 7 adet dişeti dokusunun 5'inde; SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Dişetlerindeki histopatolojik analizler sonucunda, birleşim epitelinin keratinositlerinde morfolojik değişiklikler, sitoplazma ve çekirdekte vakuolizasyon ve nükleer pleomorfizm gösterilmiştir (23). Başka bir çalışmada 33 hastanın dişeti oluşu sıvısında (DOS) ve tükürük örneklerinde SARS-CoV-2 araştırılmış ve hem asemptomatik hem de hafif semptomatik hastaların önemli bir çoğunluğunun DOS örneklerinde koronavirüsün varlığı saptanmıştır. Altın standart olarak tanımlanan nazofarengeal sürüntü örneklerinde, SARS-CoV-2 RNA varlığı göz önüne alındığında; DOS ve tükürüğün duyarlılığı sırasıyla %63,64 (güven aralığı [GA], %45,1 ila %79,60) ve %64,52 (CI, %45.37 ila %80.77) bulunmuştur. DOS; SARS-CoV-2'yi tespit etme duyarlılığı açısından tükürük ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Tükürük numuneleri, DOS testi negatif olan 12 hastanın 3'ünde pozitif olarak test edilmiş ve aynı şekilde, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunda (RT-PCR) tükürük testi negatif olan 11 hastanın 2'sinde DOS pozitif olarak test edilmiş (24). Bu sonuçlara göre DOS doğası gereği eksüdatif olduğundan kötü ağız hijyeninin DOS'daki viral yükü muhtemelen artırabileceğini düşündürmektedir. Tükürük ise tükürük bezi salgısı, DOS, alt solunum yolu salgısı ve SARS-CoV-2'nin bulunabileceği pul pul dökülmüş epitel hücrelerinden oluşan biyolojik bir sıvı durumundadır (25). Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2), virüsün hedef hücrelere girişi için ana reseptör olarak kabul edilmiştir (26). ACE-2'nin pulmoner hücreler, nazofarengeal hücreler, tükürük bezi hücreleri vb. gibi çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edildiği bulunmuştur. Yakın zamanda yayınlanan ön baskı verilerinde, ağız boşluğundan alınan hücrelerin, akciğer hücreleriyle karşılaştırılabilir şekilde ACE-2'yi yüksek oranda eksprese ettiği tespit edilmiştir (12). Furin ise bir proprotein dönüştürücüdür ve viral zarf glikoproteinlerini parçalayarak virüs enfeksiyonunda rol oynar (27). ACE-2'nin yanı sıra Furin de, oral epitel hücrelerinden eksprese edilir (28). Daha önce yayınlanan veriler, ACE-2'nin insan ve rat diş eti ve periodontal bağdoku fibroblastlarından ekspresyonunu da doğrulamıştır (29). Bu reseptör, dil, tükürük bezi duktusundaki epitel hücreleri, periodontal dokular gibi çeşitli oral bölgelerde bulunabilir (30, 31). Yapılan analizlere dayanarak sunulmuş bir derlemede, tüm oral mukoza ve bezlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski altında olduğu ve en fazla risk altındaki hücrelerin, dış ortama maruz kalan epitel hücrelerinin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu yüksek risk altındaki epitel hücreleri, ACE-2, TMPRSS2 ve TMPRSS4'ün sulküler ve bağlantı epitelinde yoğunlaştığı diş etini içermektedir. Bu hücreler, tükürük içine dökülür ve oral bir işlem gerçekleştirirken tıbbi eldivenlere yapışabilmektedir (32). Dolayısıyla, COVID-19 için bir risk faktörü olması açısından ağız hastalıklarının önemli bir rolü olması olasıdır.

Son zamanlarda, ön verileri sunulmuş bir çalışmada SARS-CoV-2 tarafından yeni bir enfeksiyon yolu ortaya konmuştur. Bu yolakta SARS-CoV-2, Cluster of Differentiation 147'ye (CD 147) bağlanmak için ACE-2 den bağımsız şekilde hücre membranı üzerindeki spike proteinini kullanarak hücreleri enfekte edebileceği belirtilmiştir (33). Hücre dışı matriks metalloproteinaz (MMP) indükleyicisi, nörothelin ve basigin olarak da bilinen CD 147, immünoglobulin süper ailesine ait, yüksek oranda glikozillenmiş ve plazma zarına bağlı bir

glikoproteindir. CD 147'nin; MMP'ler üretmek veya salgılamak için fibroblastların indüklenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir ve doku gelişiminde, doku onarımında, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklarda ve enflamasyonda kritik bir rol oynadığı ortaya konmuştur (34). Periodontitiste, CD 147'nin kollajenolitik dengesi MMP'lerin ekspresyonu ve aktivasyonu lehine düzenlediği belirtilmiştir (35). Kronik periodontitiste; diş etinde, periodontal cep hücrelerinin bukkal ve subgingival bileşenini oluşturan oral epitel hücrelerinde (36) ve DOS'da (37) yüksek bir CD 147 ekspresyonu bulunmuştur. Bu bilgilere dayanarak, CD 147'yi eksprese eden hücreler de SARS-CoV-2 tarafından yüksek enfeksiyon riski altında olabileceği hipotezi doğmuştur.

Periodontal hastalıklar, kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, yaşlanma ve hipertansiyon gibi diğer hastalıklarda görülen aynı kronik enflamatuvar model içinde hareket eder. Çalışmalar, periodontal hastalık ile bu patolojiler arasında çift yönlü bir bağlantının varlığını öne sürerek (38, 39) periodontal hastalık ile sistemik sağlık arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Periodontal hastalıkta görülen enflamasyonun akut faz proteinlerini, özellikle de C-reaktif proteinin (CRP) seviyesini arttırdığı öne sürülmüştür (40). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Galektinlerin bağışıklık hücrelerinin homeostazında da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. β -galaktosid bağlayıcı proteinlerin bir üyesi olan Galektin-3 (Gal-3) birçok dokudan, bağışıklık hücrelerinden, epitel hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve duyu nöronlarından eksprese edilir. Hücre büyümesi, iltihaplanma, transformasyon, anjiyogenez, mRNA öncesi ekleme, farklılaşma, apoptoz ve konak savunmasında rol almaktadır. Sitoplazma zarı ve hücre dışı ortamdaki Gal-3, hücreler arası ve hücre-matris ilişkilerini modüle etmektedir. Gal-3, proenflamatuvar bir proteindir ve ayrıca T hücre aracılı enflamasyonda rol oynamaktadır (41, 42). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile Gal-3 arasında bir ilişki ortaya konulmuştur. SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki önemli bir alanın Gal-3'ün morfolojisi ile neredeyse tamamen aynı olduğu ve bu spike proteinlerin virüsün konakçı hücrelere girişi için kritik öneme sahip olduğu belirlenmiştir (43). COVID-19 hastalarında Gal-3 inhibitörleri, proenflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak sitokin fırtınası insidansının azalmasına neden olmuştur. Ek olarak, viral olarak enfekte hücrelerde Gal-3 seviyelerinin arttığı ve bu inhibitörlerin vücudun yüksek oranda etkilenen bölgelerinde bağlanabileceği gösterilmiştir (44). Bazı araştırmacıların çalışmalarının sonucu periodontal hastalık ile artmış Gal-3 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Periodontal hastalıkta artmış Gal-3 seviyelerinin COVID-19 gelişme riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (42).

Ağız boşluğu insan vücudundaki en büyük ikinci mikrobiyotayı barındırarak bakteri, mantar, virüs ve arkeleri içermektedir (45). Burun florasından ziyade ağız boşluğundan göç eden mikrobiyota, normal koşullar altında akciğerler için önemli bir mikrobiyota kaynağı olması muhtemeldir (46). Yeni bir tartışma konusu olarak SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda mikrobiyal koenfeksiyon, insanlarda hastalık şiddetini ve ölüm riskini artırırken, oluşum mekanizması hala belirsizdir. Mikrobiyal dental plak, patojeniteyi sinerjik olarak artırabilen bir periodontopatojen olan *Porphyromonas gingivalis* dahil pnömoni durumunu kötüleştirebilecek patojenler içermektedir (47). Kötü ağız hijyeni alışkanlıkları, ağız boşluğunda birçok periodontal mikroorganizmanın birikmesine neden olarak oral disbiyoz, akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırabilir ve bu da pnömoni insidansını artırabilir (48). *Streptococcus*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* gibi oral bakterilerin varlığı sadece solunum sisteminin mikrobiyal bileşimini değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda bir dizi sitokin tepkisini teşvik eder ve akciğerlerin immün homeostazını etkiler. *Porphyromonas gingivalis*, bağışıklık tepkisini etkileyen ve kronik enflamasyonu destekleyen Gingipain üretebilmektedir. *Porphyromonas gingivalis* ile enfeksiyondan sonra intrapulmoner kanama, nekroz ve nötrofil infiltrasyonu gibi patolojik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Akciğer dokusu hasarı, yüksek tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL)-6, IL-17 ve CRP seviyeleri ile kendini gösteren

sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir ve bu patolojik lezyonlar önemli ölçüde Porphyromonas gingivalis aktivitesine bağlıdır (49). Akciğer disfonksiyonu olan hastalarda serum IL-6 ve IL-8 seviyeleri anlamlı olarak yükselmiş ve lokal enflamatuvar faktörler sistemik dolaşıma yayılmıştır. Fırsatçı bir patojen olarak Porphyromonas gingivalis, konakçı hücreler tarafından tamamen elimine edilemez. Bir in-vitro çalışma, Porphyromonas gingivalis ve influenza virüsü birlikte oluşturulan enfeksiyonu sırasında, Bcl2/Bax/Caspase3 sinyal yolu aktive edildiğinden (50) akciğer epitel hücrelerinde kısa bir süre içinde önemli apoptoz ve nekrozun gözlenebileceğini belirlenmiştir (51). Porphyromonas gingivalis'in sitotoksik ürünleri (örneğin lipopolisakkarit), konak hücrelerde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyebilir, bu da nitrik oksit (NO) üretimini artırarak akciğer epitel hücre hasarına yol açmaktadır. SARS-CoV-2 ayrıca şiddetli akciğer patolojisi ile ilişkili olan aşırı ve anormal immün yanıtlarını indükleyebilmekte ve ölüme yol açabilen sitokin fırtınasına sebep olabilmektedir (52). SARS-CoV-2 gibi bir virüs bulaştıktan sonra hastalar nefes darlığı, hipoksemi ve hatta akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) karşı savunmasız hale gelmekte ve bu nedenle mekanik ventilasyon hayat kurtaran yaygın bir müdahale haline gelmektedir. Oral mikrobiyotanın artmış aspirasyon ve mekanik ventilasyon varlığı nedeniyle alt solunum yollarına girmeye meyilli olduğu düşünüldüğünde, ölümcül ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) prevalansı artabilmektedir. Bununla birlikte, COVID-19'un yönetimine yönelik mevcut kılavuzlar, ağız bakımına pek vurgu yapmamaktadır. Yukarıda tartışıldığı gibi, kötü ağız hijyeni ağız boşluğunda büyük miktarda patojen birikmesine yol açabilir ve viral enfeksiyonun neden olduğu bağışıklık bozuklukları ek bakteriyel/mantar enfeksiyonları teşvik edebilir, dolayısıyla ikincil pnömoni riskini artırabilir. Bu nedenle klinisyenin COVID-19 hastaları için ağız hijyeni bakımını güçlendirmesi gerekmektedir. Koruyucu ağız sağlığı stratejisi, yüksek risk profiline (yaşlılık, altta yatan sağlık koşulları ve aktif periodontal hastalık) sahip COVID-19 hastalarına uygulanacak selektif ve uygun diş bakımı ve/veya düzenli anti-enflamatuvar tedavi (örneğin antimikrobiyal gargara) sunmak için değerlendirilmesi ve tanımlanmasından oluşmaktadır.

SUMMARY / SONUÇ

Sonuç olarak, çeşitli önlemler önerilmiştir (25, 53);

-Hastaları virüse bağlı oral komplikasyon olasılığı hakkında bilgilendirilmelir, çünkü oral vezikülobüllöz lezyonlarla ilişkisi rapor edilmiştir (54).

-Sanal eğitim ve kitle iletişim araçları aracılığıyla hasta eğitimi sağlayarak ve düzenli bakım ziyaretlerinin önemine vurgu yaparak ağız hijyen düzeyinin güçlendirilmelidir (55).

-Virüsün oksidasyona karşı oldukça hassas olduğu düşünüldüğünden; hastalar, terapötik diş prosedürlerinden önce hidrojen peroksit gargara kullanmaya teşvik edilmelidir.

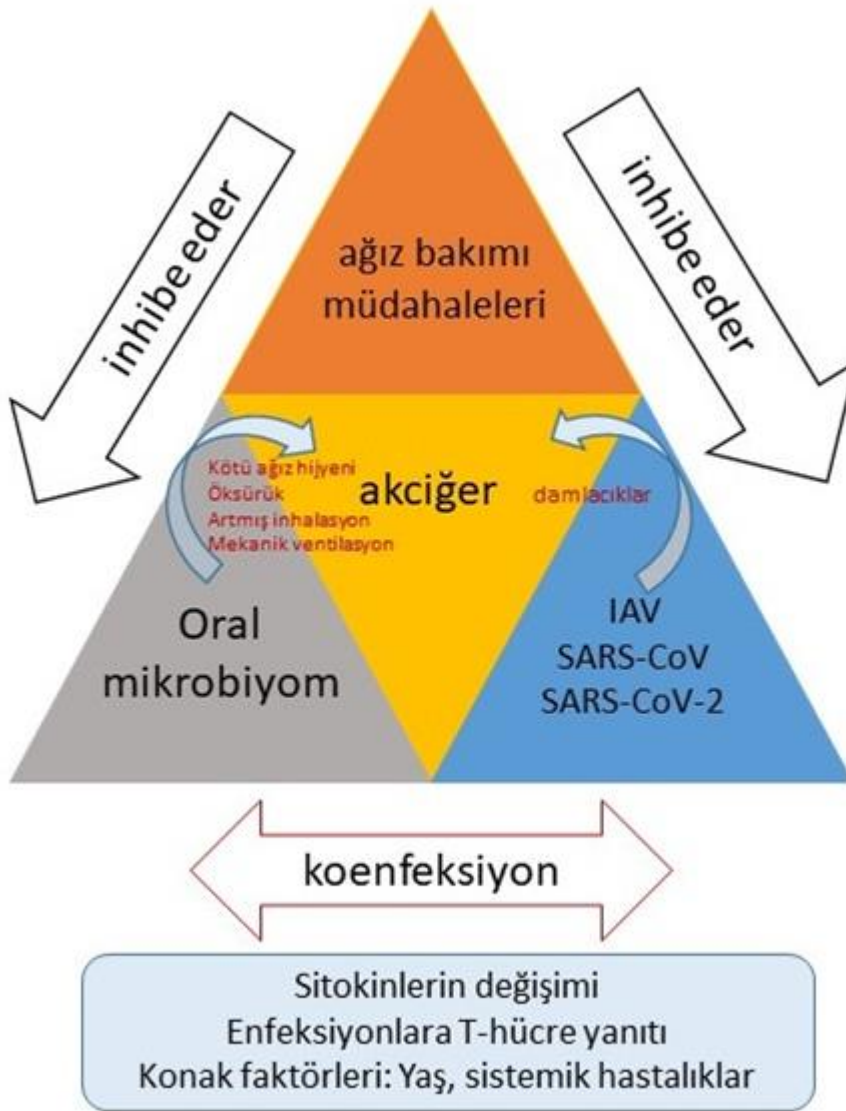
-Ultrasonik aletlerle yapılan detertaj ve kök yüzeyi düzleştirme gibi yüksek miktarda damlacık ve aerosol oluşturan prosedürleri gerçekleştirirken dikkatli olunmalıdır.

-Lateral pencere sinüs lift veya gelişmiş kemik ogmentasyonları yerine krestal sinüs tabanının yükseltilmesi ve kısa implantların yerleştirilmesi gibi daha konservatif yaklaşımlar düşünülmelidir.

-Periodontal sağlığı iyileştirmek için lazer tedavisi ve fotodinamik terapi gibi ek yöntemler de tedavi seçenekleri olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

-Hastalar ve ofis personeli için enfeksiyon kontrol protokollerine ve kişisel koruyucu önlemlere kesinlikle uyulmalıdır.

-Bu gibi durumlarda dişhekimliği öğrencilerinin becerilerini geliştirmek için gelişmiş sanal eğitim programları gibi yaklaşımlarla hem hekimleri hem de hastaların risk faktörleri azaltılabilir.



Şekil 1. Solunum yolu viral enfeksiyonları sırasında viral-bakteriyel akciğer koenfeksiyonunun oral akciğer eksen mekanizmasını ve hastalar için ağız bakımı müdahalelerinin etkisini özetleyen şematik gösterim. Kötü ağız hijyeni, öksürük, artan inhalasyon ve mekanik ventilasyon gibi risk faktörleri, oral mikroorganizmaların alt solunum yollarına girmesi için bir yol sağlar. Sitokinlerde ve T hücre yanıtlarındaki değişikliklerine neden olan sistemik hastalıklar, yaşlanma ve oral mikrobiyom değişiklikleri gibi konakçı koşullarının etkileri ile koenfeksiyonun solunum yolu hastalıklarının şiddetlenmesine neden olur. Dental plak biyofilm oluşumunun mekanik veya kimyasal kontrolü ile ağız hijyeninin iyileştirilmesi, potansiyel solunum yolu patojenlerinin sayısını azaltacak ve damlacık kaynaklı virüsün ağız boşluğundan geçişini engelleyecek ve dolayısıyla aspirasyon pnömonisi riskini ve ölüm riskini azaltacaktır (56).

Acknowledgements / Teşekkür

References / Referanslar

1. Helmi MF, Huang H, Goodson JM, Hasturk H, Tavares M, Natto ZS. Prevalence of periodontitis and alveolar bone loss in a patient population at Harvard School of Dental Medicine. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):254.
2. Shi M, Wei Y, Hu W, Nie Y, Wu X, Lu R. The Subgingival Microbiome of Periodontal Pockets With Different Probing Depths in Chronic and Aggressive Periodontitis: A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:124.
3. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7-23.
4. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:231-41.
5. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-88.
6. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo A, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2020;26(2):439-46.
7. Heikkila P, But A, Sorsa T, Haukka J. Periodontitis and cancer mortality: Register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. *Int J Cancer*. 2018;142(11):2244-53.
8. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
9. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12410-21.
10. Pitones-Rubio V, Chavez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, Gonzalez-Rascon A, Serafin-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses*. 2020;144:109969.
11. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.
12. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*. 2020;143:109907.
13. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses*. 2020;144:109908.



14. Lo Giudice R. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2) in Dentistry. Management of Biological Risk in Dental Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9).
15. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:22-7.
16. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-12.
17. Petruzzi G, De Virgilio A, Pichi B, Mazzola F, Zocchi J, Mercante G, et al. COVID-19: Nasal and oropharyngeal swab. *Head Neck*. 2020;42(6):1303-4.
18. Bullis SSM, Crothers JW, Wayne S, Hale AJ. A cautionary tale of false-negative nasopharyngeal COVID-19 testing. *IDCases*. 2020;20:e00791.
19. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
20. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1502-3.
21. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect*. 2020;80(5):e14-e7.
22. 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.
23. Fernandes Matuck B, Dolhnikoff M, Maia GVA, Isaac Sendyk D, Zarpellon A, Costa Gomes S, et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol*. 2020;13(1):1848135.
24. Gupta S, Mohindra R, Chauhan PK, Singla V, Goyal K, Sahni V, et al. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. *J Dent Res*. 2021;100(2):187-93.
25. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):841-3.
26. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92.
27. Izaguirre G. The Proteolytic Regulation of Virus Cell Entry by Furin and Other Proprotein Convertases. *Viruses*. 2019;11(9).
28. Zhong M LB, Gao H, Young AJ, Wang X, Liu C, Wu K, Liu M, Chen J, Huang J, Lee L, Qi C, Ge L, Wang L. Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of SARS-CoV-2 entry. *bioRxiv*. 2020.
29. Santos CF, Morandini AC, Dionisio TJ, Faria FA, Lima MC, Figueiredo CM, et al. Functional Local Renin-Angiotensin System in Human and Rat Periodontal Tissue. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134601.
30. Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol*. 2011;85(8):4025-30.
31. Oliveira SHP, Brito VGB, Frasnelli SCT, Ribeiro BDS, Ferreira MN, Queiroz DP, et al. Aliskiren Attenuates the Inflammatory Response and Wound Healing Process in Diabetic Mice With Periodontal Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:708.

32. Marchesan JT, Warner BM, Byrd KM. The "oral" history of COVID-19: Primary infection, salivary transmission, and post-acute implications. *J Periodontol.* 2021;92(10):1357-67.
33. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):283.
34. Gabison EE, Hoang-Xuan T, Mauviel A, Menashi S. EMMPRIN/CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair. *Biochimie.* 2005;87(3-4):361-8.
35. Dong W, Xiang J, Li C, Cao Z, Huang Z. Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with matrix metalloproteinase-1 and -2 in gingival tissues from patients with periodontitis. *J Periodontal Res.* 2009;44(1):125-32.
36. Feldman M, La VD, Lombardo Bedran TB, Palomari Spolidorio DM, Grenier D. Porphyromonas gingivalis-mediated shedding of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) by oral epithelial cells: a potential role in inflammatory periodontal disease. *Microbes Infect.* 2011;13(14-15):1261-9.
37. Emingil G, Tervahartiala T, Mantyla P, Maatta M, Sorsa T, Atilla G. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase (MMP)-7, extracellular MMP inducer, and tissue inhibitor of MMP-1 levels in periodontal disease. *J Periodontol.* 2006;77(12):2040-50.
38. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1585-91.
39. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
40. Mahajan N, Bahl A, Dhawan V. C-reactive protein (CRP) up-regulates expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in THP-1 cells: inhibitory effects of atorvastatin. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):273-8.
41. Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, et al. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature.* 2004;429(6987):72-5.
42. Kara C, Celen K, Dede FO, Gokmenoglu 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):1425-7.
43. Caniglia JL, Guda MR, Asuthkar S, Tsung AJ, Velpula KK. A potential role for Galectin-3 inhibitors in the treatment of COVID-19. *PeerJ.* 2020;8:e9392.
44. Wang WH, Lin CY, Chang MR, Urbina AN, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, et al. The role of galectins in virus infection - A systemic literature review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):925-35.
45. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192(19):5002-17.
46. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037.
47. Olsen I. From the Acta Prize Lecture 2014: the periodontal-systemic connection seen from a microbiological standpoint. *Acta Odontol Scand.* 2015;73(8):563-8.
48. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.* 2017;595(2):465-76.
49. Benedyk M, Mydel PM, Delaleu N, Plaza K, Gawron K, Milewska A, et al. Gingipains: Critical Factors in the Development of Aspiration Pneumonia Caused by Porphyromonas gingivalis. *J Innate Immun.* 2016;8(2):185-98.



50. Chen Y, Zhou R, Yi Z, Li Y, Fu Y, Zhang Y, et al. Porphyromonas gingivalis induced inflammatory responses and promoted apoptosis in lung epithelial cells infected with H1N1 via the Bcl2/Bax/Caspase3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018;18(1):97-104.
51. Connolly E, Millhouse E, Doyle R, Culshaw S, Ramage G, Moran GP. The Porphyromonas gingivalis hemagglutinins HagB and HagC are major mediators of adhesion and biofilm formation. *Mol Oral Microbiol.* 2017;32(1):35-47.
52. Zumla A, Wang FS, Ippolito G, Petrosillo N, Agrati C, Azhar EI, et al. Reducing mortality and morbidity in patients with severe COVID-19 disease by advancing ongoing trials of Mesenchymal Stromal (stem) Cell (MSC) therapy - Achieving global consensus and visibility for cellular host-directed therapies. *Int J Infect Dis.* 2020;96:431-9.
53. Kadkhodazadeh M, Amid R, Moscowchi A. Does COVID-19 Affect Periodontal and Peri-Implant Diseases? *J Long Term Eff Med Implants.* 2020;30(1):1-2.
54. Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2021;27 Suppl 3:710-2.
55. Mombelli A. Maintenance therapy for teeth and implants. *Periodontol 2000.* 2019;79(1):190-9.
56. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol.* 2020;11:1840.