



## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ COVID-19 ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Λιάτσου Δ.<sup>1</sup>, Δερέκα Ξ.<sup>2</sup>

1 Χειρουργός Οδοντίατρος,  
Απόφοιτη Οδοντιατρικής Σχολής,  
ΕΚΠΑ, dimitralia31@gmail.com  
2 Αναπλ. Καθηγήτρια  
Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική  
Σχολή, ΕΚΠΑ,  
xderek@dent.uoa.gr

### Περίληψη

Από τον Δεκέμβριο του 2019 έχει εμφανιστεί ένα πανδημικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, η νόσος Covid-19 που οφείλεται στον κορονοϊό SARS-CoV-2. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα μεταδιδόμενη αναπνευστική νόσος, η οποία μπορεί να προκαλέσει από ήπια συμπτώματα μέχρι την ανάγκη εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας έως και θάνατο. Σχετίζεται με μια ποικιλία από συστηματικά νοσήματα και παράγοντες κινδύνου, ενώ ασθενείς που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες, δηλαδή ασθενείς με ένα ή περισσότερα υποκείμενα νοσήματα (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα), εμφανίζουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση. Η παρούσα εργασία έχει σκοπό να παραθέσει κάποιες παρατηρήσεις που υποδεικνύουν μία πιθανή συσχέτιση της νόσου Covid-19 με την περιοδοντίτιδα. Η περιοδοντίτιδα είναι μια χρόνια, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης νόσος της στοματικής κοιλότητας, η οποία προσβάλλει τους στηρικτικούς ιστούς του δοντιού.

Οι δύο αυτές νόσοι φαίνεται να μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου και συστηματικά νοσήματα, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία, τα αναπνευστικά νοσήματα και το κάπνισμα. Επιπλέον, ο περιοδοντικός θύλακος δυνητικά θα μπορούσε να δρα ως ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την αντιγραφή του ιού, την ανάμειξη του με το σάλιο ή και την μετανάστευσή του συστηματικά. Σε αυτό συνηγορούν η παρουσία των υποδοχέων του ιού ACE2 στους περιοδοντικούς ιστούς, αλλά και η ανεύρεση του ιού στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής. Τέλος, κοινί φλεγμονώδεις μηχανισμοί και βιολογικοί δείκτες υποδεικνύουν μια πιθανή κοινή οδό εξέλιξης. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις αποτελούν ενδείξεις για πιθανή συσχέτιση της περιοδοντικής νόσου και της νόσου Covid-19, για την διαλεύκανση της οποίας απαιτούνται περαιτέρω έρευνα και κλινικές μελέτες.

### Abstract

Since December 2019, a pandemic global health problem, Covid-19 disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, has emerged. It is a highly transmittable respiratory disease, which can cause from mild symptoms to the need for ICU admission to death. It is associated with a variety of systemic diseases and risk factors, and patients belonging to vulnerable groups, namely patients with one or more underlying diseases (hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases), have a reduced immune response. This paper aims to present some observations that suggest a possible association between Covid-19 disease and periodontitis. Periodontitis is a chronic, multifactorial, inflammatory disease of the oral cavity, which affects the supporting tissues of the tooth. These two diseases seem to share common risk factors and systemic diseases such as age, gender, diabetes mellitus, hypertension, obesity, respiratory diseases and smoking. In addition, the periodontal pocket could act as a reservoir for virus replication, mixing with saliva or even by migrating systemically.



This is supported by the presence of ACE2 virus receptors in periodontal tissues and the finding of the virus in the gingival crevicular fluid. Finally, common inflammatory mechanisms and biological markers suggest a possible common pathway of progression. All these observations are indications of a possible association between periodontal disease and Covid-19 disease, for the clarification of which further research and clinical studies are needed.

**Λέξεις κλειδιά:** SARS-CoV-2, περιοδοντίτιδα, συστηματικά νοσήματα, περιοδοντικός θύλακος, κυτοκίνη.

## Εισαγωγή

Ο Covid-19 είναι μια αναπνευστική μεταδιδόμενη νόσος, η οποία οφείλεται στον κορονοϊό που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 και είναι διεθνώς γνωστός με το όνομα SARS-CoV-2 (World Health Organization 2020). Εμφανίστηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2019 στη Wuhan, Hubei, China και έκτοτε αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, ενώ στις 11 Μαρτίου του 2020 κηρύχθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως πανδημία (World Health Organization 2020, Zhu και συν. 2020).

Αν και κατά βάση η πλειοψηφία των ασθενών νοσεί με ήπια συμπτώματα, έχει βρεθεί ότι το 14% ενδέχεται να παρουσιάσει σοβαρότερα συμπτώματα και να χρειαστεί ενδο-νοσοκομειακή φροντίδα και παροχή οξυγόνου, το 5% να χρειαστεί εισαγωγή στην μονάδα εντατικής και το 2% να πεθάνει (Huang και συν. 2020, NCREPE 2020). Τα περιστατικά με βαριά συμπτωματολογία παρουσιάζουν συνήθως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηψαιμία και σηπτικό σοκ, η οποία συνοδεύεται από έντονη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με εκτεταμένη παραγωγή κυτοκινών, που ονομάζεται “καταιγίδα κυτοκίνης” (Yang και συν. 2020). Επιπρόσθετα, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του Covid-19 σχετίζεται και με τις ευπαθείς ομάδες ασθενών, δηλαδή ασθενείς με ένα ή περισσότερα υποκείμενα νοσήματα (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα), με αποτέλεσμα ο SARS-CoV-2 να επιβαρύνει περισσότερο την υγεία τους και το ανοσοποιητικό τους σύστημα να έχει μειωμένη απόκριση (Wu και συν. 2020).

Η περιοδοντική νόσος από την άλλη πλευρά θεωρείται μια “σιωπηλή” πανδημία,

η οποία αν και δεν θεωρείται θανάσιμη για τον ασθενή χαρακτηρίζεται για την χρονιότητα της.

Η περιοδοντίτιδα ουσιαστικά είναι μια χρόνια, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης νόσος της στοματικής κοιλότητας μικροβιακής κυρίως αιτιολογίας, η οποία προκαλεί βαθμιαία απώλεια των περιοδοντικών ιστών και απώλεια δοντιών, αν παραμείνει αθεράπευτη (Parapanou 2018). Η Global Burden of Disease (GBD) και άλλες έρευνες επιδημιολογικού ενδιαφέροντος κατατάσσουν την περιοδοντική νόσο στην 6η θέση ως προς την συχνότητα εμφάνισης, ενώ αναφέρουν ότι το 50% των ενηλίκων μπορεί να νοσήσουν από περιοδοντίτιδα μέσης βαρύτητας και το 10% από προκεχωρημένης βαρύτητας (Petersen και Ogawa 2012).

Η περιοδοντική νόσος αντανakλά την υγείας της στοματικής κοιλότητας, ωστόσο έχει επιπτώσεις και στην συστηματική υγεία (Hajishengallis 2015). Αν και σαν νόσος προκαλεί στους ασθενείς χαμηλού επιπέδου, χρόνια, τοπική κυρίως φλεγμονή, έχει συνδεθεί με ποικίλα συστηματικά νοσήματα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπνευστικά νοσήματα και άλλα που θα αναλυθούν περαιτέρω στην συνέχεια (Nazir 2017, Gomes-Filho και συν. 2019). Αξιοσημείωτο είναι ότι ασθενείς με τα παραπάνω νοσήματα ανήκουν στην κατηγορία των ευπαθών ομάδων για τον Covid-19.

Έτσι, σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσει την πιθανή σύνδεση ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο και την νόσο Covid-19 ως προς τον φλεγμονώδη μηχανισμό των δυο αυτών νόσων, αλλά και το κατά πόσο η περιοδοντική νόσος δρα συνεργικά ως προς την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του SARS-CoV-2 και την επιδείνωση των συμπτωμάτων του.

Ο SARS-CoV-2 αναφέρεται ότι ανήκει στους κορονοϊούς της οικογένειας τύπου β και η ονομασία τους προκύπτει από την μορφολογία της εξωτερικής επιφάνειας των συγκεκριμένων ιών, καθώς διαθέτουν αιχμές, οι οποίες προσομοιάζουν ένα “στέμμα” (Shereen και συν. 2020).

## COVID-19

Είναι πλέον κοινή αλήθεια ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία συμπτωμάτων η οποία να κυμαίνεται από εντελώς ασυμπτωματικούς ασθενείς μέχρι θάνατο για την ζωή συμπτώματα. Είναι πολύ σημαντικό λοιπόν να κατανοήσουμε τον συγκεκριμένο ιό και τον τρόπο λειτουργίας του.



Η μετάδοση του είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί από άτομο σε άτομο μέσω κοντινής επικοινωνίας με άτομο που νοσεί μέσω βήχα, φτερνίσματος, αναπνευστικών σταγονιδίων ή αερολύματος, ή ακόμα και με επαφή με αντικείμενα που έχει χρησιμοποιήσει ή αγγίξει ο ασθενής (Riou και Althaus 2020, Shereen και συν. 2020).

Από εκεί και πέρα, οι προεξέχουσες γλυκοπρωτεΐνες της επιφάνειας του ιού, οι οποίες ονομάζονται και αιχμές, είναι υπεύθυνες για την είσοδο και την σύνδεση το ιού στα κύτταρα του ξενιστή, καθώς συνδέονται στον κυτταρικό υποδοχέα ACE2 και πραγματοποιείται η είσοδος τους στα κύτταρα του ξενιστή είτε μέσω ενδοκυττάρωσης ή απευθείας μεμβρανικής σύντηξης (Yesudhas και συν. 2021). Ο υποδοχέας ACE2 είναι υποδοχέας της επιφάνειας των κυττάρων και ανευρίσκεται στους νεφρούς, τα αγγεία, την καρδιά, την στοματική κοιλότητα και τους πνεύμονες (Hamming και συν. 2004). Στη συνέχεια, αναλαμβάνουν οι υπομονάδες S1 και S2 των πρωτεϊνικών αιχμών.

Η S1 συνδέεται με τον υποδοχέα του ξενιστή, ενώ η S2 πραγματοποιεί μια συγχώνευση των μεμβρανών του ιού και του ξενιστή, έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η απελευθέρωση του ιικού γονιδιώματος στο κύτταρο (Riou και Althaus 2020, Shereen και συν. 2020, Yesudhas και συν. 2021). Το RNA του ιού μεταφράζεται σε πολυπρωτεΐνες pp1a και pp1ab, οι οποίες βοηθούν στην αντιγραφή και μεταγραφή του ιικού RNA.

## Παθογένεια περιοδοντίτιδας

Η περιοδοντική νόσος όπως ήδη έχει αναφερθεί είναι φλεγμονώδης νόσος των στηρικτικών ιστών του δοντιού, δηλαδή των ούλων, του φατνιακού οστού, της οστεΐνης και του περιρριζίου. Η συσσώρευση μικροβιακής πλάκας στην ουλοδοντική σχισμή είναι δυνατόν να οδηγήσει στην σταδιακή απώλεια πρόσφυσης, την καταστροφή του φατνιακού οστού και την δημιουργία περιοδοντικών θυλάκων, και εφόσον η νόσος παραμείνει χωρίς θεραπεία, το αποτέλεσμα είναι η κινητικότητα των δοντιών και τελικά η απώλειά τους. Η καταστροφή των περιοδοντικών ιστών σχετίζεται με την ποιότητα και την ποσότητα της συσσωρευμένης οδοντικής πλάκας, την ανοσολογική αντίδραση του ασθενή αλλά και σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου (Kinane και συν. 2017).

Το βιοϋμένιο, το οποίο αποτελεί οργανωμένες αποικίες μικροβίων αναπτυσσόμενες πάνω σε στερεή επιφάνεια,

Το μεταγραφόμενο RNA χρησιμοποιείται για την μετάφραση και την παραγωγή των ιικών πρωτεϊνών και αυτό συντελεί στην δημιουργία των νέων ιών στην συσκευή Golgi, οι οποίοι εξέρχονται από το κύτταρο ξενιστή μέσω εξωκυττάρωσης, για να συνεχίσει η μόλυνση και σε άλλα κύτταρα. Όλη αυτή η διαδικασία οδηγεί στην απόπτωση του κυττάρου ξενιστή (Kumar και συν. 2021).

Έτσι, ο ιός αρχίζει να πολλαπλασιάζεται και τα συμπτώματα που προκαλεί μπορούν να χωριστούν σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι το ασυμπτωματικό στάδιο, το οποίο διαρκεί 1 με 2 μέρες και δεν υπάρχει ιδιαίτερη ανοσολογική απάντηση από τον ξενιστή. Το δεύτερο στάδιο αποτελεί την λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και για μια μεγάλη πλειοψηφία ασθενών η νόσος περιορίζεται σε αυτό το στάδιο (Mason 2020). Τέλος, κατά το τρίτο στάδιο, την οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και υποξία, ο ιός έχει φτάσει και καταστρέφει τις κυψελίδες του πνεύμονα (Badraoui και συν. 2021). Αυτό οδηγεί σε έντονη ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή, η οποία ονομάζεται “καταιγίδα κυτοκίνης”, με απελευθέρωση αντιικών πεπτιδίων, ενεργοποίηση των μακροφάγων και φαγοκυττάρωσης, ουδετερόφιλων και παραγόντων φλεγμονής όπως οι IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α, G-CSF, και MCP-1 (Costela-Ruiz και συν. 2020). Αποτέλεσμα αυτών είναι η πλήρωση με υγρό των πνευμόνων και η δυσχέρεια στην ανταλλαγή αερίων και της αναπνοής (Badraoui και συν. 2021).

παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας.

Συγκεκριμένα, σε ένα άτομο έχουν απομονωθεί μέχρι και 150 διαφορετικά είδη μικροβίων στο βιοϋμένιο, ενώ συνολικά μέχρι στιγμής έχουν βρεθεί 800 διαφορετικά είδη (Lourenço και συν. 2014).

Υπάρχουν μικρόβια, τα οποία έχουν αναγνωριστεί ως περιοδοντοπαθογόνοι μικροοργανισμοί, και είναι Gram-αρνητικά αναερόβια βακτήρια, σπειροχαΐτες και ιοί, όπως για παράδειγμα *Fusobacterium nucleatum*, *Porphoryomonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, ο ιός Epstein-Barr τύπου 1, ο ιός του απλού έρπητα και ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (Kinane και συν. 2017).



Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι ένας παθογόνος μικροοργανισμός δεν αρκεί για την έναρξη της νόσου, αλλά αυτό που ονομάζεται δυσβίωση, δηλαδή η αλλαγή στην ποσότητα των μικροοργανισμών υπέρ των παθογόνων στον οργανισμό (Pérez-Chararro και συν. 2014, Kinane και συν. 2017).

Έτσι, η περιοδοντική νόσος ουσιαστικά προκαλείται όταν στον οργανισμό δεν διατηρείται πλέον η ισορροπία μεταξύ του μικροβιακού βιοϋμνίου και του ξενιστή, εξαιτίας της δυσβίωσης ή και της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή στην μικροβιακή παρουσία (Kinane και συν. 2007, Hajishengallis και Lamont 2012).

Συνέπεια, λοιπόν, της αυξημένης φλεγμονώδους κατάστασης που παρατηρείται στον ξενιστή είναι η ιστική βλάβη που χαρακτηρίζει την νόσο (Graves 2008). Τα επιθηλιακά κύτταρα λειτουργούν ως ένας φυσικός φραγμός έναντι της μικροβιακής προσβολής,

ενώ τα δενδριτικά κύτταρα Langerhans αναλαμβάνουν τον ρόλο της παρουσίασης των αντιγόνων στα λεμφοκύτταρα (Benakanakere και Kinane 2012).

Στη συνέχεια, ακολουθεί η διήθηση της περιοδοντικής βλάβης από ουδετερόφιλα, κοκκιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Επιπρόσθετα, οι διαδικασίες αυτές συντελούν στα αυξημένα επίπεδα μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως ο παράγοντας TNF- $\alpha$ , η ιντερφερόνη- $\gamma$ , η προσταγλανδίνη E2, οι ιντερλευκίνες IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, η φερριτίνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Graves και Cochran 2003, Graves 2008). Η χρόνια αυτή φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες και αποδόμηση των ινών του περιρριζίου κυρίως από τις μεταλλοπρωτεΐνες. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται ουσιαστικά μέχρι να απομακρυνθούν θεραπευτικά το μικροβιακό βιοϋμνίο και ο κοκκιώδης ιστός (Gemmill και συν. 1997, Sorsa και συν. 2016).

## Συσχέτιση περιοδοντίτιδας και Covid-19 με συστηματικά νοσήματα και παράγοντες κινδύνου

Η περιοδοντική νόσος έχει συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η κακή στοματική υγιεινή, το άγχος, η ηλικία, η κατανάλωση αλκοόλ, η κατάθλιψη, το κάπνισμα ή η μάσηση καπνού, αλλά και με μια σειρά από συστηματικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, αναπνευστικά νοσήματα, παχυσαρκία, εγκυμοσύνη και καρδιαγγειακά νοσήματα (Albandar 2002). Κάποιες από αυτές τις καταστάσεις μάλιστα επιδρούν στην νοσηρότητα της περιοδοντίτιδας, καθώς επηρεάζουν την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια και τα προϊόντα τους (Taylor 2001). Στη νόσο από SARS-CoV-2 από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι ασθενείς που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν με πιο βαριά συμπτωματολογία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας.

Σε ευπαθείς ομάδες ανήκουν ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, παχυσαρκία, άσθμα, καρκίνο, εγκυμοσύνη, ασθενείς με ηπατική νόσο, με αναπνευστικά προβλήματα, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και το φύλο του ασθενούς (Yang και συν. 2020).

Στην συνέχεια λοιπόν, θα αναφερθούν κάποια από τα συστηματικά νοσήματα και τους παράγοντες κινδύνου που φαίνεται να μοιράζονται οι δύο αυτές νόσοι και που έμμεσα υποδεικνύεται ότι η περιοδοντική νόσος θα μπορούσε να επηρεάζει την πορεία της νόσου από SARS-CoV-2.

Η **ηλικία** είναι ένας παράγοντας κινδύνου για πολλές νόσους, καθώς με την πάροδο της δημιουργούνται αλλαγές τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και στους μηχανισμούς αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή.

Τα ηλικιωμένα άτομα τείνουν να νοσούν με χρόνια περιοδοντίτιδα πιο συχνά, καθώς έχουν κάποιους επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως είναι διάφορα συστηματικά νοσήματα, η λήψη φαρμάκων, το χρόνιο κάπνισμα και η παραμελημένη στοματική υγιεινή, ενώ και η περιοδοντική νόσος στα άτομα αυτά μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές σε ήδη υπάρχοντα νοσήματα τους (Pihlstrom 2001).

Σε ό,τι αφορά τον Covid-19, τα ποσοστά επιπλοκών της νόσου και θνησιμότητας είναι υψηλότερα στα άτομα πάνω από 65 ετών σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (Applegate και Ouslander 2020).



Όσον αφορά στο **φύλο**, η περιοδοντίτιδα φαίνεται να έχει μια υπεροχή ως προς τον ανδρικό πληθυσμό και αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί σε διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, παράγοντες συμπεριφοράς και περιβάλλοντος (Haytac και συν. 2013).

Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς που νοσούν από Covid-19, καθώς οι ασθενείς αρσενικού φύλου τείνουν να νοσήσουν με πιο έντονη συμπτωματολογία και έχουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας (Jin και συν. 2020).

Ο **σακχαρώδης διαβήτης** με την περιοδοντική νόσο έχουν μια αμφίδρομη σχέση. Η περιοδοντική νόσος, εξάλλου, έχει χαρακτηριστεί ως η έκτη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη, και οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία της οδηγεί στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στην καλύτερη νεφρική λειτουργία και την ισορροπία του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων (Saini και συν.2011).

Επιπλέον, σε ασθενείς με διαβήτη έχουν βρεθεί μεγαλύτερες ποσότητες του υποδοχέα ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2) που είναι ο υποδοχέας που χρησιμοποιείται από τον SARS-CoV-2 για την είσοδό του στα κύτταρα.

Αυτή η μεγαλύτερη ποσότητα αποδίδεται στην θεραπεία των διαβητικών ασθενών με αναστολείς ACE και υποδοχέων της αγγειοτενσίνης 2 τύπου 1 (Muniyappa και Gubbi 2020).

Οι **αναπνευστικές νόσοι**, που είναι από τα κύρια συμπτώματα του SARS-CoV-2, σχετίζονται και με την περιοδοντική νόσο.

Συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα και κακή στοματική υγιεινή έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν αναπνευστικά προβλήματα και ιδίως νοσοκομειακή πνευμονία, ενώ η καλή στοματική υγιεινή και οι συχνές επισκέψεις στον οδοντίατρο δείχνουν, σε κάποιες περιπτώσεις, μείωση της εξέλιξης των αναπνευστικών νόσων (Scannapieco και Ho 2001).

Η **υπέρταση**, επίσης, σχετίζεται με την περιοδοντική νόσο, καθώς έχει αποδειχτεί ότι ασθενείς με περιοδοντίτιδα μέσης βαρύτητας έχουν 22% μεγαλύτερη πιθανότητα για υπέρταση, ενώ στους ασθενείς με προκεχωρημένη βαρύτητα το ποσοστό αυξάνεται σε 49%. Έτσι, σύμφωνα με δημοσιευμένα ερευνητικά δεδομένα, η αρτηριακή πίεση είναι δυνατόν να εμφανισθεί υψηλότερη σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα συγκριτικά με τους περιοδοντικά υγιείς ασθενείς.

Στη νόσο SARS-CoV-2, οι ασθενείς με υπέρταση ανήκουν στις ευπαθείς ομάδες που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής και αυτό διότι και αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 2 τύπου 1, με αποτέλεσμα την μεγάλη έκφραση του υποδοχέα ACE2 (Fang και συν. 2020).

Η **παχυσαρκία** μπορεί να αλλάξει την μικροχλωρίδα του περιοδοντίου ευνοώντας τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια.

Επιπρόσθετα, ο λιπώδης ιστός των παχύσαρκων ασθενών έχει την τάση να εκκρίνει μικρές ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, IL-8, PGE2, TNF-α), με αποτέλεσμα να δημιουργείται πιο έντονη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και να υποβοηθείται η περαιτέρω εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου (Suvan και συν. 2011).

Το ίδιο ισχύει και για τους παχύσαρκους ασθενείς που νοσούν με Covid-19, καθώς η έντονη ανοσολογική αντίδραση μπορεί να γίνει η αιτία για πιο έντονη συμπτωματολογία της νόσου (Ryan και Caplice 2020).

Τέλος, το **κάπνισμα** είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, ο οποίος επηρεάζει την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου, αλλά και την ανταπόκρισή της στην θεραπεία. Επίσης, προκαλεί μεταβολές στην μικροβιακή χλωρίδα του περιοδοντίου, βοηθώντας την ανάπτυξη των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων (Zee 2009).

Από την άλλη μεριά, το κάπνισμα μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της νόσου από Covid-19 κατά 1,4 φορές, ενώ οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας (Vardavas και Nikitara 2020).



## Περιοδοντικός θύλακος

Ο περιοδοντικός θύλακος που δημιουργείται σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα θα μπορούσε να αποτελεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη και την αντιγραφή των ιών και κατά συνέπεια και του SARS-CoV-2. Έτσι, μέσω του περιοδοντικού θύλακου ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να είναι μια συνεχής πηγή μόλυνσης της στοματικής κοιλότητας, εφόσον αναμιγνύεται με το σάλιο, ή ακόμη και να μεταναστεύσει συστηματικά χρησιμοποιώντας το αγγειακό σύστημα των περιοδοντικών ιστών (Badran και συν. 2020).

Η ιική παρουσία, εξάλλου, στον περιοδοντικό θύλακο είναι γνωστή και οι πιο συχνοί ιοί που ανιχνεύονται είναι ο ιός του απλού έρπητα (HSV) σε ποσοστό 26-78%, ο ιός Epstein-Barr (EBV) σε ποσοστό 46-58% και ο ανθρώπινος Μεγαλοκυτταροϊός (HCMV) σε ποσοστό 42-58% (Carruyns και συν. 2005, Aggarwal και συν. 2017). Η ιογενής μόλυνση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε απευθείας στα επιθηλιακά κύτταρα των ούλων, είτε μέσω μετανάστευσης του ιού με την κυκλοφορία του αίματος, είτε μέσω μολυσμένων κυττάρων της ανοσολογικής απόκρισης στο ήδη φλεγμονώδες περιοδόντιο (Miller 2014, Badran και συν. 2020).

Η παρουσία των ιών έχει ανιχνευτεί κυρίως στα ούλα, την υποουλική μικροβιακή πλάκα και το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής (Grenier και συν. 2009, Badran και συν. 2020). Σύμφωνα με αυτά, ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να βρεθεί στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής μέσω μολυσμένων επιθηλιακών κυττάρων ή της αιματικής ροής, να αναπτυχθεί στο περιβάλλον του περιοδοντικού θύλακου και να αναμιχθεί με το σάλιο, όπου και θα καταστεί ανιχνεύσιμος (To και συν. 2020).

Αυτό δυνητικά θα ήταν η απάντηση για κάποιες περιπτώσεις επαναμόλυνσης ασθενών ή για τα ψευδώς αρνητικά τεστ, καθώς ο ιός θα μπορούσε να βρίσκεται σε ενεργή ή λανθάνουσα κατάσταση στους περιοδοντικούς ιστούς (Deo και συν. 2021).

Επιπρόσθετα, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, ο ACE2 είναι ο κύριος υποδοχέας που χρησιμοποιεί ο Covid-19 για την είσοδό του στα κύτταρα. Ο συγκεκριμένος υποδοχέας εκφράζεται σε διάφορους τύπους κυττάρων όπως είναι τα πνευμονικά και ρινοφαρυγγικά κύτταρα και τα κύτταρα των σιελογόνων αδένων. Τελευταία, έχει βρεθεί ότι κύτταρα της

στοματικής κοιλότητας εκφράζουν μεγάλες ποσότητες του συγκεκριμένου υποδοχέα, σε συγκρίσιμο μάλιστα ποσοστό με τα κύτταρα του πνεύμονα (Xu και συν. 2020, Deo και συν. 2021). Συγκεκριμένα, το ένζυμο αυτό υπάρχει σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο σε κύτταρα, όπως είναι οι ινοβλάστες, οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες, που είναι κύτταρα που εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση των περιοδοντικών ιστών (Gabriele και συν. 2017).

Αυτές οι παρατηρήσεις εκφράζουν μια υπόθεση, κατά την οποία ο περιοδοντικός θύλακος λειτουργεί ως ένα ευνοϊκό περιβάλλον για τον SARS-CoV-2. Σε πρόσφατη κλινική μελέτη των Matuck και συν., πραγματοποιήθηκαν βιοψίες σε 7 περιπτώσεις αποθανόντων ασθενών από Covid-19 και ο ιός βρέθηκε στους περιοδοντικούς ιστούς των 5 ασθενών (Matuck και συν. 2021).

Ωστόσο, όπως τονίζουν οι ερευνητές είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περαιτέρω κλινικές μελέτες με αυτό το θέμα.

## Συζήτηση - Φλεγμονώδεις μηχανισμοί που υποδεικνύουν συσχέτιση

Κατά την νόσο από SARS-CoV-2 προκαλείται μια «καταιγίδα» κυτοκίνης που θυμίζει την αύξηση των κυτοκινών ως αποτέλεσμα της ανοσολογικής απάντησης του ασθενή κατά την περιοδοντική νόσο.

Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να υποδεικνύει μια πιθανή συσχέτιση των δύο αυτών νόσων και σίγουρα των επιπλοκών τους, αλλά και το ότι η παρουσία της περιοδοντικής νόσου θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην έκβαση της νόσου Covid-19 και αντίστροφα (Gadewar και συν. 2021). Συγκεκριμένα, κατά την «καταιγίδα» κυτοκίνης υπάρχουν αυξημένα επίπεδα στον ορό του αίματος των IL-1β, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, G-CSF, IFN-γ, TNF-α, MIP1A, MIP1B, MCP1 και IP10.

Αποτέλεσμα αυτού είναι οι ασθενείς να παρουσιάζουν μια εξαιρετικά έντονη συμπτωματολογία που πολλές φορές χρειάζεται και η εισαγωγή τους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ενώ ταυτόχρονα υπάρχει περαιτέρω αύξηση των IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, G-CSF, MIP1A, MCP1 and TNF-α.



Επίσης, η φλεγμονώδης αντίδραση που περιλαμβάνει την οδό των T17 βοηθητικών κυττάρων έχει ανευρεθεί ότι συμμετέχει στην εκδήλωση της «καταιγίδας» και σχετίζεται με συμπτώματα όπως είναι το πνευμονικό οίδημα και η βλάβη των ιστών κατά την πνευμονική λοίμωξη (Sahnia και Gupta 2020).

Από την άλλη πλευρά, η περιοδοντική νόσος έχει συνδεθεί με την αύξηση κυτοκινών κατά την φλεγμονώδη απάντηση του ξενιστή και ιδιαίτερα με την IL-17, η οποία έχει βρεθεί στους περιοδοντικούς ιστούς ασθενών που πάσχουν από περιοδοντίτιδα, αλλά και στον ορό του αίματος αυτών των ασθενών (Graves 2008). Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι η αύξηση των κυτοκινών εξαιτίας της τοπικής φλεγμονής των περιοδοντικών ιστών αντικατοπτρίζει και την αύξηση τους συστηματικά. Απόδειξη αυτού είναι και το ότι μετά από περιοδοντική θεραπεία, η μείωση της κυτοκίνης IL-17 επιτυγχάνεται τόσο στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής όσο και στον ορό των ασθενών (Cheng και συν. 2014, Sahnia και Gupta 2020).

Επιπρόσθετα, πολύ σημαντικό ρόλο στην συσχέτιση περιοδοντίτιδας και νόσου SARS-CoV-2 φαίνεται να παίζει η οστεοποντίνη, η οποία είναι γνωστή και ως οστική σιαλοπρωτεΐνη I και τα επίπεδά της είναι αυξημένα σε περιοδοντικούς ασθενείς (Yongchaitrakul και συν. 2009).

Συνέπεια της αύξησης αυτής αποτελεί η αύξηση της φουρίνης και της καθεψίνης L, οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην είσοδο του SARS-CoV-2 στα κύτταρα του ξενιστή.

Συγκεκριμένα, η φουρίνη συμμετέχει στην διάσπαση της γλυκοπρωτεΐνης S σε υπομονάδες S1 και S2, για να γίνει η ένωση της υπομονάδας S1 με τον υποδοχέα ACE2, ενώ η καθεψίνη L διαμεσολαβεί στην συγχώνευση των μεμβρανών του ιού και του κυττάρου, έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η μόλυνση (Chaudhary και συν. 2020).

Έτσι, προκύπτει το συμπέρασμα ότι υπάρχουν πρωτεΐνες, ένζυμα και πρωτεάσες, οι οποίες εμφανίζονται και στις δύο νόσους, υποδεικνύοντας μια πιθανή κοινή οδό εξέλιξης. Επίσης, όπως αναφέρεται και παραπάνω σημαντική παρατήρηση συσχέτισης των δύο αυτών νόσων αποτελούν οι συστηματικές νόσοι και παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται. Μια σειρά από συστηματικά νοσήματα και παράγοντες κινδύνου

μπορούν να επηρεάσουν την συμπτωματολογία και την εξέλιξη της νόσου από SARS-CoV-2 και αντίστροφα, και το ίδιο συμβαίνει και στην περίπτωση της περιοδοντικής νόσου.

Έτσι, αν και δεν υπάρχει σαφής σχέση, θα μπορούσε η περιοδοντική νόσος να επηρεάσει την πορεία από νόσο Covid-19 εξαιτίας της μικροβιακής δυσβίωσης, της βακτηριακής παρουσίας, της υπεραντίδρασης του ξενιστή και της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος (Pitones-Rubio και συν. 2020).

Ο περιοδοντικός θύλακος ακόμα, θα μπορούσε να δρα ως «ρεζερβουάρ» για τον SARS-CoV-2 διευκολύνοντας την αντιγραφή και ανάπτυξη του ιού και την μετανάστευση του στο σάλιο και την συστηματική κυκλοφορία (Badran και συν. 2020). Η έρευνα των Gupta και συν., επιβεβαίωσε την παρουσία του ιού σε δείγματα υγρού της ουλοδοντικής σχισμής σε ασθενείς θετικούς στον Covid-19.

Αυτό πιθανόν σημαίνει ότι ασθενείς με παραμελημένη στοματική υγιεινή τείνουν να έχουν αυξημένο ιικό φορτίο (Gurta και συν. 2021).

Οι Takahashi και συν., υποστήριξαν ότι όταν τα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια αναρροφηθούν προς τους πνεύμονες αυξάνονται οι υποδοχείς ACE2 στους βρόγχους και στους πνεύμονες, όπως και στην στοματική κοιλότητα, εξαιτίας των βακτηρίων και των προϊόντων τους. Συνεπακόλουθο αυτού είναι η αύξηση της πιθανότητας για μόλυνση από SARS-CoV-2 (Takahashi και συν. 2020).

Επίσης, άλλη έρευνα των Takahashi και συν., υποστηρίζει ότι περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια και συγκεκριμένα το *Fusobacterium nucleatum* αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα ACE2 και την έκκριση των ιντερλευκινών IL-6 και IL-8 στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα, με αποτέλεσμα την επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου Covid-19 σε περιοδοντικούς ασθενείς μετά την αναρρόφηση περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων (Takahashi και συν. 2021). Επιπρόσθετα, σε έρευνα των Marouf και συν. βρέθηκε ότι ασθενείς με περιοδοντική νόσο, οι οποίοι επιβεβαιώθηκαν θετικοί στην νόσο Covid-19, έχουν υψηλές πιθανότητες για εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας, για ανάγκη υποβοηθούμενης παροχής οξυγόνου όπως και για θάνατο, καθώς οι βιολογικοί δείκτες του αίματος, όπως είναι τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων, το D-dimer και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ήταν σημαντικά υψηλότεροι στους ασθενείς αυτούς και αυτό συνδέεται με χειρότερη έκβαση της νόσου (Marouf και συν. 2021).



## Συμπέρασμα

Υπάρχουν λοιπόν αρκετές ενδείξεις ότι η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με την νόσο από SARS-CoV-2 και ότι θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αυτήν.

Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω κλινικές έρευνες και ιδιαίτερα μελέτες που να αξιολογούν την περιοδοντολογική κατάσταση ασθενών θετικών στην νόσο Covid-19 τόσο κατά την εμφάνιση της νόσου όσο και κατά την πορεία της.

Ωστόσο, όπως προκύπτει και από όσα ήδη έχουν αναφερθεί, σημαντικό είναι να προτείνεται στους ασθενείς η διατήρηση της καλής στοματικής υγιεινής και της υγείας των περιοδοντικών ιστών.

Εξάλλου, πρόσφατη έρευνα υποστηρίζει ότι η περιοδοντική θεραπεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πνευμονίας σε ασθενείς που πάσχουν από Covid-19 (Yang και συν. 2020).

## Βιβλιογραφία - References

Aggarwal, T., Lamba, A.K., Faraz, F. & Tandon, S. (2017) Viruses: Bystanders of periodontal disease. *Microbial Pathogenesis* 102, 54-58.

Albandar, J.M. (2002) Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 29, 177-206.

Applegate, W.B. & Ouslander, J.G. (2020) COVID-19 Presents High Risk to Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 68(4), 681.

Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G. & Soueidane, A. (2020) Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Medical Hypotheses* 143, 109907.

Badraoui, R., Alrashedi, M.M, El-May, M.V. & Bardakci, F. (2021) Acute respiratory distress syndrome: a life threatening associated complication of SARS-CoV-2 infection inducing COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 39(17), 6842-6851.

Benakanakere, M. & Kinane, D.F. (2012) Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Karger* 15, 41-55.

Cappuyns, I., Gugerli, P. & Mombelli, A. (2005) Viruses in periodontal disease – a review. *Oral Diseases* 11(4), 219-229.

Chaudhary, P., Mehra, P. & Nakib, A.A. (2020) Relation between Covid-19 and periodontitis disease. *The Journal of Indian Dental Association* 36(3), 1-3.

Cheng, W., Hughes, F.J. & Taams, L.S. (2014) The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 41(6), 541-549.

Costela-Ruiz, V.J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J.M., Ruiz, C. & Melguizo-Rodríguez, L. (2020) SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 54, 62-75.

Deo, V., Pilonia, D., Kumar, P. & Yadav, R. (2021) Angiotensin converting enzyme 2 and inflammatory cytokines: A potential link between chronic periodontitis and COVID-19. *World Journal of Advanced Research and Reviews* 9, 62-68.

Fang, L., Karakiulakis, G. & Roth, M. (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 8(4), E21.

Gabriele, L.G., Morandini, A.C., Dionísio, T.J. & Santos, C.F. (2017) Angiotensin II Type 1 Receptor Knockdown Impairs Interleukin-1  $\beta$ -Induced Cytokines in Human Periodontal Fibroblasts. *Journal of Periodontology* 88, 1-11.

Gadewar, K., Soni, A., Billaiya, P., Kapadia, J., Bagde, H. & Dhopte, A. (2021) Covid 19 and Periodontal Disease Interlink- A Review. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 25(6), 4908-4917.

Gemmell, E., Marshall, R.I. & Seymour, G.J. (1997) Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 14, 112-143.

Gomes-Filho, I.S., Cruz, S.S.D., Trindade, S.C., Passos-Soares, J.S., Carvalho-Filho, P.C. & Figueiredo, A.C.M.G. (2019) Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases* 26(2), 439-446.

Graves, D. (2008) Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *Journal of Periodontology* 79(8S), 1585-1591.

Graves, D.T. & Cochran, D. (2003) The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology* 74(3), 391-401.

Grenier, G., Gagnon, G. & Grenier, D. (2009) Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiology and Immunology* 24(6), 506-509.

Gupta, S., Mohindra, R., Chauhan, P.K., Singla, V., Goyal, K., Sahni, V., Gaur, R., Verma, D.K., Ghosh, A., Soni, R.K., Suri, V., Bhalla, A. & Singh, M.P. (2021) SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid, *Journal of Dental Research* 100(2), 187-193.

Hajishengallis, G. & Lamont, R.J. (2012) Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology* 27(6), 409-419.

Hajishengallis, G. (2015) Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology* 15, 30-44.

Hamming, I., Timens, W., Bultuis, M.L.C., Lely, A.T., Navis, G.J. & van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* 203(2), 631-637.

Haytac, M.C., Ozcelik, O. & Mariotti, A. (2013) Periodontal disease in men. *Periodontology* 2000 61, 252-265.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395(10223), 497-506.





## Βιβλιογραφία - References

- Jin, J.M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.F., Han, D.M., Liu, S. & Yang, J.K. (2020) Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health* 8, 152.
- Kinane, D.F., Demuth, D.R., Gorr, S.U., Hajishengallis, G.N. & Martin, M.H. (2007) Human variability in innate immunity. *Periodontology* 2000 45, 14-34.
- Kinane, D.F., Stathopoulou P.G. & Papapanou, P.N. (2017) Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 3, 17038.
- Kumar, V., Doshi, K.U., Khan, W.H. & Rathore, A.S. (2021) COVID-19 pandemic: mechanism, diagnosis, and treatment. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 96(2), 299-308.
- Lourenço, T.G.B., Heller, D., Silva-Boghossian, C.M., Cotton, S.L., Paster, B.J. & Colombo, A.P.V. (2014) Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *Journal of Clinical Periodontology* 41(11), 1027-1036.
- Marouf, N., Cai, W., Said, K.N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V.R., Hssain, A.A., Nicolau, B., Sanz, M. & Tamimi, F. (2021) Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* 48(4), 483-491.
- Gadewar, K., Soni, A., Billaiya, P., Kapadia, J., Bagde, H. & Dhopte, A. (2021) Covid 19 and Periodontal Disease Interlink- A Review. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 25(6), 4908-4917.
- Gemmell, E., Marshall, R.I. & Seymour, G.J. (1997) Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 14, 112-143.
- Gomes-Filho, I.S., Cruz, S.S.D., Trindade, S.C., Passos-Soares, J.S., Carvalho-Filho, P.C. & Figueiredo, A.C.M.G. (2019) Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases* 26(2), 439-446.
- Graves, D. (2008) Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *Journal of Periodontology* 79(8S), 1585-1591.
- Graves, D.T. & Cochran, D. (2003) The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology* 74(3), 391-401.
- Grenier, G., Gagnon, G. & Grenier, D. (2009) Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiology and Immunology* 24(6), 506-509.
- Gupta, S., Mohindra, R., Chauhan, P.K., Singla, V., Goyal, K., Sahni, V., Gaur, R., Verma, D.K., Ghosh, A., Soni, R.K., Suri, V., Bhalla, A. & Singh, M.P. (2021) SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid, *Journal of Dental Research* 100(2), 187-193.
- Hajishengallis, G. & Lamont, R.J. (2012) Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology* 27(6), 409-419.
- Hajishengallis, G. (2015) Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology* 15, 30-44.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L.C., Lely, A.T., Navis, G.J. & van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* 203(2), 631-637.
- Haytac, M.C., Ozcelik, O. & Mariotti, A. (2013) Periodontal disease in Mason, R.J. (2020) Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal* 55(4), 2000607.
- Matuck, B.F., Dolhnikoff, M., Maia, G.V.A., Sendyk, D.I., Zarpellon, A., Gomes, S.C., Duarte-Neto, A.N., Pinho, J.R.R., Gomes-Gouvêa, M.S., Sousa, S.C.O.M., Mauad, T., Saldiva, P.H., Braz-Silva, P.H. & da Silva, L.F. (2021) Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *Journal of Oral Microbiology* 13, 1848135.
- Miller, C.S. (2014) Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review? *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 5(3), 243.
- Muniyappa, R. & Gubbi, S. (2020) COVID-19 pandemic, coronavirus, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 18(5), E736-741.
- Nazir, M.A. (2017) Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences* 11(2), 72-80.
- NCPERE, T. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID- 19) in China. *Chinese Journal of Epidemiology* 41(2), 145- 151.
- Papapanou, P.N., Sanz, M., Buduneli, N. et al. (2018) Periodontitis: consensus report of workgroup of the world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Clinical Periodontology* 45(20), 162-170.
- Pérez-Chaparro, P.J., Gonçalves, C., Figueiredo, L.C., Faveri, M., Lobão, E., Tamashiro, N., Duarte, P. & Feres, M. (2014) Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *Journal of Dental Research* 93(9), 846-858.
- Petersen, P.E. & Ogawa, H. (2012) The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology* 2000 60(1), 15-39.
- Pihlstrom, B.L. (2001) Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology* 2000 25, 37-58.
- Pitones-Rubio, V., Chávez-Cortez, E.G., Hurtado-Camarena, A., González-Rascón, A. & Serafín-Higuera, N. (2020) Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses* 144, 109969.
- Riou, J. & Althaus, C.L. (2020) Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* 25(4), 2000058.
- Ryan, P.M. & Caplice, N.M. (2020) Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity* 28(7), 1191-1194.
- Sahnia, V. & Gupta, S. (2020) COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Medical Hypotheses* 144, 109908.
- Saini, R., Saini, S. & Sugandha, R.S. (2011) Periodontal disease: The sixth complication of diabetes. *Journal of Family & Community Medicine* 18, 31.
- Scannapieco, F.A. & Ho, A.W. (2001) Potential Associations Between Chronic Respiratory Disease and Periodontal Disease: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of Periodontology* 72, 50-56.



## Βιβλιογραφία - References

- Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R. (2020) COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* 24, 91-98.
- Sorsa, T., Gursoy, U.K., Nwhator, S., Hernandez, M., Tervahartiala, T., Leppilahti, J., Gursoy, M., Könönen, E., Emingil, G., Pussinen, P.J. & Mäntylä, P. (2016) Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology* 2000 70, 142-163.
- Suvan, J., D'Aiuto, F., Moles, D.R., Petrie, A. & Donos, N. (2011) Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews* 12(5), E381-404.
- Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., Kobayashi, R., Iinuma, T. & Imai, K. (2020) Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Journal of Oral Science* 63(1), 1-3.
- Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., Yokoe, S., Suzuki, R., Sato, S., Iinuma T. & Imai, K. (2021) Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and Proinflammatory Cytokines Induced by the Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* in Human Respiratory Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 22(3), 1352.
- Taylor, G.W. (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology* 6, 99-112.
- To, K.K., Tsang, O.T., Yip, C.C., Chan, K. et al (2020) Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical Infectious Diseases* 71(15), 841-843.
- Vardavas, C.I. & Nikitara, K. (2020) COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases* 18, 20.
- World Health Organization (2020) ([https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1))
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y. et al (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 180(7), 934-943.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T. & Chen, Q. (2020) High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science* 12, 8.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y. & Zhou, Y. (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 94, 91-95.
- Yang, L., Suen, Y., Wang, Y., Lin, T., Yu, H. & Chang, Y. (2020) The Association of Periodontal Treatment and Decreased Pneumonia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, 356.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H. et al. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in
- Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 8(5), 475-481.
- Yesudhas, D., Srivastava A. & Gromiha, M.M. (2021) COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* 49(2), 199-213.
- Yongchaitrakul, T., Manokawinchoke, J. & Pavasant, P. (2009) Osteoprotegerin induces osteopontin via syndecan-1 and phosphoinositol 3-kinase/Akt in human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research* 44(6), 776-783.
- Zee, K.Y. (2009) Smoking and periodontal disease. *Australian Dental Journal* 54, 44-50.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F., Tan, W. et al., for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine* 382, 727-733.