

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЦИНИ

УДК 616.314.18-002-071

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-42-4.13>**В.В. Чернявський,**

асистент кафедри стоматології факультету
післядипломної освіти, Запорізький державний
медичний університет, проспект Маяковського, 26,
м. Запоріжжя, Україна, індекс 69035, zsmu@zsmu.zp.ua

ВПЛИВ СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ НА ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЇ SARS-COV-2

Нині значним викликом системі охорони здоров'я у всьому світі стало розповсюдження коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. Існують поодинокі дослідження щодо ролі хронічних хвороб порожнини рота, як-от пародонтит, у перебігу інфекції SARS-CoV-2. Взаємозв'язок між основними супутніми захворюваннями та хворобами ротової порожнини добре вивчений, а зв'язки між COVID-19 та пародонтитом важливо дослідити та зрозуміти. **Мета дослідження.** Проаналізувати дані літератури щодо впливу захворювань ротової порожнини на перебіг інфекції SARS-CoV-2. **Методи дослідження.** Пошук та аналіз літератури за допомогою MEDLINE/PubMed, Кокранівської бібліотеки, Scopus та Google Scholar. Статті відбирались за такими ключовими словами, як «COVID-19», «пародонтит», «ротова порожнина», «SARS-CoV-2», «цитокінова буря». Пошук обмежувався рецензованими статтями, опублікованими в період із січня 2020 року до вересня 2021 року. **Наукова новизна.** Нині в науковій літературі ще не достатньо вивчений взаємозв'язок між SARS-CoV-2 та хворобами ротової порожнини. **Висновки.** Захворювання пародонту може додатково посилити вивільнення цитокінів через змінену мікрофлору, експресію множинних вірусних рецепторів, бактеріальну суперінфекцію та аспірацію пародонтальних патогенів, що посилює перебіг COVID-19. Недогляд за порожниною рота може посилити інфекцію SARS-CoV-2, тому важливо проводити адекватний гігієнічний догляд за порожниною рота та пародонтом для збереження загального здоров'я. Важливим профілактичним заходом може бути полоскання рота та горла 0,5% розчином повідон-йоду, що особливо важливо для медичних працівників – стоматологів та отоларингологів, які піддаються підвищеному ризику, оскільки контактують зі слизовою оболонкою ротової порожнини і глотки безпосередньо під час діагностики та лікування.

Ключові слова: ротова порожнина, пародонтит, SARS-CoV-2, цитокінова буря.

V.V. Cherniavskiy,

Assistant at Dentistry Department of Faculty of
Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical
University, 26 Mayakovskogo Avenue, Zaporizhzhya,
Ukraine, postal code 69035, zsmu@zsmu.zp.ua

INFLUENCE OF THE ORAL CAVITY CONDITION ON THE COURSE OF SARS-COV-2 INFECTION

Introduction. To date, the spread of coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 has been a major challenge for the health care system worldwide. A number of studies have demonstrated a two-way relationship between severe clinical course of COVID-19 and chronic diseases such as cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. However, there are only single studies on the role of chronic oral diseases, such as periodontitis, in SARS-CoV-2 infection. **The aim of the study.** Analyze the literature data on the impact of oral diseases on the course of SARS-CoV-2 infection. **Research methods.** Search and analysis of literature using MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus and Google Scholar. Articles were selected by keywords: COVID-19, periodontitis, oral cavity, SARS-CoV-2, cytokine storm. The search was limited to peer-reviewed articles published from January 2020 to September 2021. **Scientific novelty.** To date, the relationship between SARS-CoV-2 infection and oral disease is poorly understood in the scientific literature. **Conclusions.** To effectively control the COVID-19 pandemic, it is critical to reduce the spread of infection by not only taking emergency preventive measures, but also identifying possible reservoirs of the virus in patients with COVID-19. In our case, one of such reservoirs is gingival fluid, which is characterized by high sensitivity of the diagnostic smear. Periodontal disease according to the results of the studies can further enhance the release of cytokines (IL-6, IL-8) due to altered microflora, expression of multiple viral receptors (ACE-2 and TMPRSS2 receptors), bacterial superinfection and aspiration of periodontal pathogens. To determine the exact mechanisms, further clinical trials are needed to fully assess periodontal status in patients with COVID-19. **Key words:** oral cavity, periodontitis, SARS-CoV-2, cytokine storm.

Постановка проблеми. Нині значним викликом системі охорони здоров'я у всьому світі стало розповсюдження коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. Незважаючи на те, що більшість випадків характеризується легким перебігом (наприклад, зниженим виробленням слини, зміною смаку та запаху), у деяких випадках захворювання прогресує до розвитку важкої пневмонії та поліорганної недостатності, що може призвести до смерті [1].

Як показують результати останніх досліджень, пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 та гострим респіраторним дистрес-синдромом мають підвищену імунну відповідь, що характеризується надмірним рівнем продукування прозапальних цитокінів – розвитком так званого синдрому цитокінового шторму [2]. За даними Chen N та співав., летальність від COVID-19 була пов’язана з підвищеним рівнем сироваткового інтерлейкіну-6 (IL-6), С-реактивного білка (СРБ), D-димеру та феритину, що свідчить про чіткий зв’язок між тяжкістю захворювання та вірусним надмірним запаленням [3].

До того ж у низці досліджень продемонстровано двонаправлений зв’язок між важким клінічним перебігом COVID-19 та хронічними захворюваннями, як-от серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та хронічна хвороба нирок [4; 5].

Є також поодинокі дослідження щодо ролі хронічних хвороб порожнини рота, як-от пародонтит, у перебігу інфекції SARS-CoV-2. При цьому варто зазначити, що взаємозв’язок між основними супутніми захворюваннями та хворобами ротової порожнини добре вивчений, однак зв’язки між COVID-19 та пародонтитом усе ще важливо дослідити та зрозуміти.

Мета дослідження – проаналізувати дані літератури щодо впливу захворювань ротової порожнини на перебіг інфекції SARS-CoV-2.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні проведено пошук літератури за допомогою MEDLINE / PubMed, Кокранівської бібліотеки, Scopus та Google Scholar. Статті відбирались за такими ключовими словами, як «COVID-19», «пародонтит», «ротова порожнина», «SARS-CoV-2», «цитокінова буря». Надалі статті були детально проаналізовані та включені лише ті, які відповідали темі. Пошук обмежувався рецензованими статтями, опублікованими в період із січня 2020 року до вересня 2021 року.

Результати та їх обговорення. Як показують результати багатьох досліджень, пародонтальні збудники та їх продукти (включно з медіаторами запалення, як-от IL-6) можуть потрапити в кров, викликаючи низку системних захворювань. Доведено, що хронічний пародонтит є фактором ризику для серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, респіраторних захворювань, ревматоїдного артрити та інших станів [6]. Дійсно, пародонтопатичні бактерії були виявлені в промивній бронхоальвеолярній рідині хворих на пневмонію [7].

Крім того, пародонтит і погана гігієна ротової порожнини порушують симбіотичні відносини між мікроорганізмами ротової порожнини, які можуть сприяти вивільненню цитокінів та розвитку запалення. Також бактерії в дисбактеріозних біоплівках додатково стимулюють вивільнення цитокінів, які змішуються в ясенних кишнях зі слиною, а після аспірації можуть викликати запалення або інфекцію [8].

Таким чином, міжбактеріальний обмін між легеньми та ротовою порожниною потенційно збільшує ризик респіраторних інфекцій, ускладнюючи перебіг COVID-19. Так, Zhou F. та співав. встановили, що 50% пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 померли від вторинних бактеріальних інфекцій, а не від самої вірусної інфекції [9].

Грунтуючись на тому факті, що пацієнти з пародонтом характеризуються високим рівнем остеопонтину в ясенній рідині в ділянках руйнування пародонта, який відіграє важливу бар’єрну роль для попередження інфікування SARS-CoV-2 клітин-господарів, Balaji T та співав. висунули гіпотезу про те, що наявність пародонтиту може підвищувати ризик розвитку COVID-19 [10; 11].

Епідеміологічні, експериментальні та інтервенційні дослідження показали, що пародонтит також може впливати на системне здоров’я, знижуючи загальну опірність інфекційним захворюванням [12].

Згідно з результатами останніх досліджень вірус SARS-CoV-2 може потрапляти в організм людини через слизову оболонку ротової порожнини [13]. Так, вірусне інфікування тканин пародонта може виникати як від безпосереднього зараження через ротову порожнину, так і кровотоком через інфіковані імунні клітини. Безперервна запальна реакція, присутня в уражених ділянках пародонту, може призводити до надходження мононуклеарних клітин, інфікованих SARS-CoV-2 [14]. Таким чином, ясенна рідина в пародонтальній кишені може містити вірус, що надходить з інфікованих мононуклеарних клітин, і далі змішуватися зі слиною пацієнта.

До того ж рецептори до ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), які вважаються основними для потрапляння SARS-CoV-2 у клітини людини, присутні не тільки в легенях, а й у слизовій оболонці носоглотки, слинних залозах та епітеліальних клітинах слизової оболонки ротової порожнини, що призводить до високого вірусного навантаження в ротовій порожнині (слині і ясенній рідині) [15; 16].

Дійсно, дослідження Pascolo L та співав. продемонструвало наявність спільної експресії

рецептора АПФ-2 та трансмембранної серинової протеази (TMPRSS2), необхідної для забезпечення проникнення SARS-CoV-2 у клітини-господарі в тканинах пародонта [17].

Крім того, вірус SARS-CoV-2 міститься в слині та носоглотці в такій кількості, що дозволяє проводити мазки з цими зразками для діагностичних тестів на COVID-19 [18]. Нещодавнє дослідження Gupta S. та співав. продемонструвало присутність SARS-CoV-2 у ясенній рідині з чутливістю діагностичного мазка 63,64% (мазок зі слини має чутливість приблизно 64%) [19].

З іншого боку, викликаючи виразку ясенного епітелію, пародонтит може зменшити захисну функцію епітеліальних клітин ротової порожнини, піддаючи пацієнтів підвищеному ризику інвазії SARS-CoV-2 [1]. За даними Такахаші Y та співавт., протеази, які продукуються пародонтопатичними бактеріями, здатні до розчеплення S-білка вірусу, посилюючи тим самим інвазію SARS-CoV-2. Таким чином, наявність пародонтопатичних бактерій може збільшити ризик зараження SARS-CoV-2 [20]. Автори також висунули гіпотезу, що під час аспірації цих пародонтопатичних бактерій за рахунок бактеріальних та патогенних факторів, як-от ендотоксини, у бронхах та легенях підвищується експресія АПФ-2, причому ця надмірна експресія може збільшити ризик зараження SARS-CoV-2.

Дійсно, уже у своєму наступному дослідженні Takahashi Y та співавт. показали, що супернатант культури пародонтопатичної бактерії *Fusobacterium nucleatum* підвищує експресію рецептора АПФ-2 в клітинах альвеолярного епітелію [21]. Також супернатант культури цієї бактерії індукував надмірне продукування ІЛ-6 та ІЛ-8 клітинами як альвеолярного епітелію, так і епітелію бронхів, що може посилювати вияви цитокінового шторму на тлі COVID-19 за умов часті аспірації пародонтопатичної мікрофлори.

Gupta та співав. показали, що в патогенезі і COVID-19, і пародонтиту відбувається надмірне продукування позаклітинних нейтрофільних пасток, що призводить до підвищеного рівня тромбозів [22].

Іншим можливим механізмом, який міг би пояснити зв'язок між пародонтитом та тяжким перебігом COVID-19, може бути надмірне продукування молекул ІЛ-6 та ІЛ-17 у здорових пацієнтів та пацієнтів із хронічними захворюваннями, як-от цукровий діабет [23]. Слід урахувати, що пародонтит (незалежно від будь-якої іншої патології) підвищує ІЛ-6. Отже, незалежно від концепції про те, що підвищення рівня ІЛ-6 є причиною важких

випадків COVID-19, пародонтит може впливати на рівень ІЛ-6 у пацієнтів із COVID-19. Можна також припустити, що в пацієнтів з COVID-19, які також страждають на цукровий діабет та пародонтит, спостерігатиметься високий рівень ІЛ-6 у крові, що впливає з усіх трьох патологій.

Можлива схема зв'язку між тяжкістю перебігу COVID-19 та пародонтитом представлена на рис. 1.

Загалом, підтвердження того, що пародонтит ускладнює перебіг COVID-19, наводиться у дослідженні «випадок – контроль», проведеного Marouf N та співав. серед 568 SARS-CoV-2 позитивних пацієнтів. Так, автори встановили, що наявність пародонтиту асоціювалася з більш високим ризиком госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, необхідністю штучної вентиляції легень та летальністю серед пацієнтів із COVID-19, а також зі збільшенням рівня біомаркерів у крові, пов'язаних із гіршими прогнозом захворювання [24].

Зважаючи на взаємозв'язок між SARS-CoV-2 та слизовою оболонкою ротової порожнини, одним із найпростіших та найефективніших заходів, які можуть застосовуватися громадськістю та медичними працівниками, щоб запобігти перехресному зараженню та переданню SARS-CoV-2, є ефективна гігієна порожнини рота та горла. Так, останні дані підтвердили, що полоскання рота та горла 0,5% розчином повідон-йоду протягом 30 с може знизити інфекційність вірусу SARS-CoV-2 до нижчого для його виявлення рівня [25]. Повідон-йод може навіть перервати прикріплення SARS-CoV-2 до тканин ротової порожнини та зменшити кількість вірусних частинок у слині та дихальних краплях.

Загалом, полоскання рота повідон-йодом виявилось корисним для медичних працівників, зокрема для стоматологів та отоларингологів, які піддаються підвищеному ризику, оскільки контактують зі слизовою оболонкою ротової порожнини та глотки безпосередньо під час діагностики та лікування [26]. Під час процедури вірусні частинки аерозолуються і залишаються в повітрі протягом трьох-чотирьох годин, забруднюючи різні поверхні в навколишньому просторі. З огляду на це, стоматологам необхідно бути максимально обережними, щоб зменшити вірусне навантаження слини та ротоглотки в пацієнтів перед початком лікування.

Крім того, повторне застосування повідон-йоду необхідне пацієнтам із симптомами, властивими SARS-CoV-2, особливо в перші два тижні після появи ознак і симптомів, оскільки вірусне наванта-

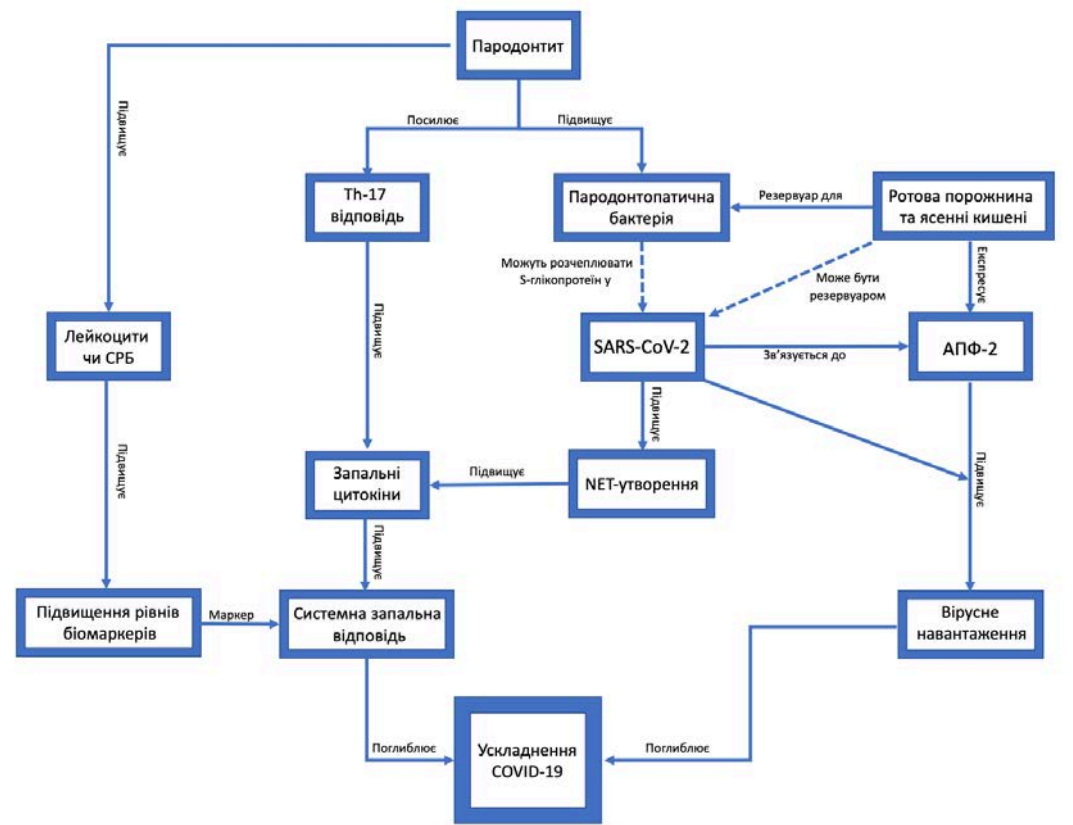


Рис. 1. Основні випадки можливого зв'язку між пародонтитом та тяжкістю перебігу COVID-19

ження в секреті ротової порожнини та ротоглотки є найвищим протягом цього часу [27]. Також важливо, щоб полоскання рота проводилося у безсимптомних пацієнтів, оскільки ці особи можуть потенційно поширювати інфекцію як серед медичних працівників, так і серед населення.

Висновки. Для ефективної боротьби з пандемією COVID-19 у край важливо зменшити поширення інфекції за допомогою не лише проведення надзвичайних заходів профілактики, а й виявлення можливих резервуарів вірусу в пацієнтів із COVID-19. У нашому випадку одним із таких резервуарів є ясенна рідина, яка характеризується високою чутливістю діагностичного мазка.

Поточні дані свідчать про те, що збільшення виробництва прозапальних цитокінів є основною причиною побічних явищ, пов'язаних із COVID-19. Згідно з результатами опрацьованих досліджень захворювання пародонту може додатково посилити вивільнення цитокінів (IL-6, IL-8) через змінену мікрофлору, експресію множинних вірусних рецепторів (рецептори АПФ-2 та TMPRSS2), бактеріальну суперінфекцію та аспірацію пародонтальних патогенів. Для визначення точних механізмів необхідні подальші клінічні випробування для оцінки стану пародонту в пацієнтів із COVID-19.

Зважаючи на те, що недогляд за порожниною рота може посилити інфекцію SARS-CoV-2, важливо проводити адекватний гігієнічний догляд за порожниною рота та пародонтом для збереження загального здоров'я. Зокрема, важливим профілактичним заходом може виступати полоскання рота та горла 0,5% розчином повідон-йоду протягом 30 с, що особливо важливо для медичних працівників – стоматологів та отоларингологів, які піддаються підвищеному ризику, оскільки контактують зі слизовою оболонкою ротової порожнини та глотки безпосередньо під час діагностики та лікування.

Література:

1. Pfützner A., Lazzara M., Jantz J. Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease?—A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020. Vol. 14. № 4. P. 769–771.
2. Sahni V., Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 109-908.
3. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513.

4. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D. S. Hui et al. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 91. P. 264–266.
5. Chronic kidney disease and hypertension with reference to COVID-19 / N. Prasad et al. *Indian Journal of Nephrology*. 2020. Vol. 30. № 3. P. 155.
6. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection / G. R. M. La Rosa et al. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 7. P. 571214.
7. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review / J. Amorim dos Santos et al. *Journal of Dental Research*. 2021. Vol. 7. № 2. P. 141–154.
8. Scannapieco F. A. Role of Oral Bacteria in Respiratory Infection. *Journal of Periodontology*. 1999. Vol. 70. № 7. P. 793–802.
9. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1054–1062.
10. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression / T. Madapusi Balaji et al. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 109936.
11. Sharma C. G., Pradeep A. R. Plasma and crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*. 2007. Vol. 42, № 5. P. 450–455.
12. Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses / M. Romandini et al. *Journal of Dental Research*. 2020. Vol. 100. № 1. P. 37–49.
13. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu et al. *International Journal of Oral Science*. 2020. Vol. 12. № 1.
14. SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients / L. Li et al. *Journal of Clinical Virology*. 2003. Vol. 28. № 3. P. 239–244.
15. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? / Z. Badran et al. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 109907.
16. Topical preparations to reduce SARS-CoV-2 aerosolization in head and neck mucosal surgery / H. S. Parhar et al. *Head & Neck*. 2020. Vol. 42. № 6. P. 1268–1272.
17. TMPRSS2 and ACE2 Coexpression in SARS-CoV-2 Salivary Glands Infection / L. Pascolo et al. *Journal of Dental Research*. 2020. Vol. 99. № 10. P. 1120–1121.
18. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study / B. Fernandes Matuck et al. *Journal of Oral Microbiology*. 2020. Vol. 13. № 1. P. 1848135.
19. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid / S. Gupta et al. *Journal of Dental Research*. 2021. Vol. 100. № 2. P. 187–193.
20. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19 / Y. Takahashi et al. *Journal of Oral Science*. 2021. Vol. 63. № 1. P. 1–3.
21. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and Proinflammatory Cytokines Induced by the Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* in Human Respiratory Epithelial Cells / Y. Takahashi et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. № 3. P. 1352.
22. Gupta S., Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 109968.
23. IL-6 may be a good biomarker for earlier detection of COVID-19 progression / C. Wang et al. *Intensive Care Medicine*. 2020. Vol. 46, № 7. P. 1475–1476.
24. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case control study / N. Marouf et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021. Vol. 48. № 4. P. 483–491.
25. Consideration of povidone-iodine as a public health intervention for COVID-19: Utilization as “Personal Protective Equipment” for frontline providers exposed in high-risk head and neck and skull base oncology care / LJ Mady et al. *Oral Oncol*. 2020. Vol. 105. P. 104724.
26. Tsuda S, Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Yanamoto S, Umeda M. Topical povidone iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study. *BMC Oral Health*. 2020. Vol. 20. № 1. P. 62.
27. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva / KK To et al. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71. № 15. P. 841–843.

References:

1. Pfützner, A., Lazzara, M., & Jantz, J. (2020). Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease?-A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy. *Journal of diabetes science and technology*, 14(4), 769–771 [in English].
2. Sahni, V., & Gupta, S. (2020). COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Medical hypotheses*, 144, 109908 [in English].
3. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., & et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513 [in English].
4. Hui, D. S., I Azhar, E., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., & et al. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 91, 264–266 [in English].
5. Rathi, M., Jeloka, T., Prasad, N., Bansal, S., Agarwal, S. K., Bhalla, A. K., & COVID-19 Working Group

- of Indian Society of Nephrology (2020). Chronic Kidney Disease and Hypertension with Reference to COVID-19. *Indian journal of nephrology*, 30(3), 155–157 [in English].
6. La Rosa, G., Libra, M., De Pasquale, R., Ferlito, S., & Pedullà, E. (2021). Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in medicine*, 7, 571214 [in English].
7. Amorim Dos Santos, J., Normando, A., Carvalho da Silva, R. L., Acevedo, A. C., De Luca Canto, G., Sugaya, N., & et al. (2021). Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *Journal of dental research*, 100(2), 141–154 [in English].
8. Scannapieco F. A. (1999). Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of periodontology*, 70(7), 793–802 [in English].
9. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054–1062 [in English].
10. Madapusi Balaji, T., Varadarajan, S., Rao, U., Raj, A. T., Patil, S., Arakeri, G., & et al. (2020). Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Medical hypotheses*, 144, 109936 [in English].
11. Sharma, C. G., & Pradeep, A. R. (2007). Plasma and crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*, 42(5), 450–455 [in English].
12. Romandini, M., Baima, G., Antonoglou, G., Bueno, J., Figuero, E., & Sanz, M. (2021). Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *Journal of dental research*, 100(1), 37–49 [in English].
13. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., & et al. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1) [in English].
14. Li, L., Wo, J., Shao, J., Zhu, H., Wu, N., Li, M., & et al. (2003). SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 28(3), 239–244 [in English].
15. Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., & Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2?. *Medical hypotheses*, 143, 109907 [in English].
16. Parhar, H. S., Tasche, K., Brody, R. M., Weinstein, G. S., O'Malley, B. W., Jr, Shanti, R. M., & et al. (2020). Topical preparations to reduce SARS-CoV-2 aerosolization in head and neck mucosal surgery. *Head & neck*, 42(6), 1268–1272 [in English].
17. Pascolo, L., Zupin, L., Melato, M., Tricarico, P. M., & Crovella, S. (2020). TMPRSS2 and ACE2 Coexpression in SARS-CoV-2 Salivary Glands Infection. *Journal of dental research*, 99(10), 1120–1121 [in English].
18. Fernandes Matuck, B., Dolhnikoff, M., Maia, G., Isaac Sendyk, D., Zarpellon, A., Costa Gomes, S., & et al. (2020). Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *Journal of oral microbiology*, 13(1), 1848135 [in English].
19. Gupta, S., Mohindra, R., Chauhan, P. K., Singla, V., Goyal, K., Sahni, V., & et al. (2021). SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. *Journal of dental research*, 100(2), 187–193 [in English].
20. 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 [in English].
21. Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., Yokoe, S., Suzuki, R., Sato, S., & et al. (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 [in English].
22. Gupta, S., & Sahni, V. (2020). The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Medical Hypotheses*, 144, 109968 [in English].
23. Wang, C., Fei, D., Li, X., Zhao, M., & Yu, K. (2020). IL-6 may be a good biomarker for earlier detection of COVID-19 progression. *Intensive care medicine*, 46(7), 1475–1476 [in English].
24. Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., & et al. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of clinical periodontology*, 48(4), 483–491 [in English].
25. Mady, L. J., Kubik, M. W., Baddour, K., Snyderman, C. H., & Rowan, N. R. (2020). Consideration of povidone-iodine as a public health intervention for COVID-19: Utilization as "Personal Protective Equipment" for frontline providers exposed in high-risk head and neck and skull base oncology care. *Oral oncology*, 105, 104724 [in English].
26. Tsuda, S., Soutome, S., Hayashida, S., Funahara, M., Yanamoto, S., & Umeda, M. (2020). Topical povidone iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study. *BMC oral health*, 20(1), 62 [in English].
27. To, K. K., Tsang, O. T., Yip, C. C., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M., & et al. (2020). Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 841–843 [in English].