

REVIEW

PERİODONTAL VE SİSTEMİK HASTALIKLAR: RESPIRATUAR RAHATSIZLIKLAR

Hasan HATİPOĞLU¹ 

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Kütahya/ Türkiye.

Özet

Respiratuar ile periodontal hastalıklar toplumda geniş bir kesimde izlenmektedir. Periodontal hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması ile sistemik rahatsızlıklar ile birçok bağlantı ortaya çıkmaktadır. Periodontal hastalıklar birçok sistemik hastalık ile çift yönlü bir bağlantı ortaya koymaktadır. Respiratuar ile periodontal rahatsızlıklar arasındaki olası durumlar son yıllarda araştırmalara konu olmuştur. Genel olarak çalışmalarda respiratuar ile periodontal rahatsızlıklar arasında pozitif bir ilişki varlığı ortaya konulmaktadır. Bu geleneksel derlemede tıp ve diş hekimliği alanındaki hizmet sağlayıcılarına temel bilgi ve olası ilişkiler ortaya konulmakta ve tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Periodontitis, pulmoner hastalıklar, pnömoni, oral hijyen

Abstract

Respiratory and periodontal diseases are observed in a large part of the society. With a better understanding of the pathogenesis of periodontal diseases, many links associated with systemic disorders are emerging. Periodontal diseases reveal a bidirectional relationship with many systemic diseases. The possible relationship between respiratory and periodontal disorders has been the subject of research in recent years. In general, it has been revealed that there is a positive relationship between respiratory and periodontal disorders. This traditional review presents basic knowledge and possible relationships to service providers in the field of medicine and dentistry.

Keywords: Periodontitis, pulmonary disease, pneumonia, oral hygiene

Cite this article as: Hatipoğlu H. Periodontal ve Sistemik Hastalıklar: Respiratuar Rahatsızlıklar.

Medical Research Reports 2021;4(2):31-40

Corresponding Author: Hasan HATİPOĞLU, **Correspondence Address:** Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD Evliya Çelebi Yerleşkesi, Tavşanlı Yolu 10.km, Kütahya/Türkiye, e-posta: periohasan@yahoo.de

GİRİŞ

Periodontal hastalıkların birçok sistemik rahatsızlıklara/durumlara katkıda bulunduğu veya sistemik rahatsızlıkların periodontal hastalığa etki ettiği gösterilmiştir. Bu beraberlikler periodontal hastalıkların doğasından kaynaklanmaktadır. Yapılan literatür değerlendirmelerinde periodontal hastalıklarla kardiyovasküler rahatsızlıklar, inme, diyabet, olumsuz hamilelik tabloları, gastrointestinal problemler, osteoporoz, erektil disfonksiyon ve renal rahatsızlıkların arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (1). İncelemeler respiratuar-solunum yolu hastalıkların da periodontal tablolar ile ilişkili olabileceğini de göstermektedir (1, 2).

Periodontal hastalıklar basit olarak gingivitis ve periodontitis olarak ikiye ayrılmaktadır. Gingivitis, sadece diş etinin etkilendiği ve destek dokuların zarar görmediği enflamatuar bir tablo olarak tarif edilebilir (3). Periodontitis ise, dental plak ve hassas bir konağın etkileşimi sonucunda diş etinin yanında periodontal ligament ve alveoler kemiğin zarar görmesi ile sonuçlanan enflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (4). Mikrobiyal dental plak (sub-, supra-), konağa ait etmenler ile çevresel etmenler (sigara vb.) periodontal

hastalığın seyri açısından önemli kilit taşlarını oluşturmaktadır (5).

Periodontal hastalıklar yetişkin, yaşlı ve ergenlerde sık görülür (6). Özellikle gingivitis yüksek prevalans gösteren bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada 18-40 yaş arası değerlendirilen bireylerde gingivitisin incelenen popülasyonun tamamında var olduğu gösterilmiştir (7). Yine özellikle 1990-2010 arasındaki yılları kapsayan değerlendirmelerde dünya nüfusunun % 11,2 sinin şiddetli-ileri periodontitise sahip olduğu gösterilmiştir (8).

Periodontal hastalıkların cerrahi ve cerrahi olmayan tedavileri mevcuttur. Periodontal hastalığı bulunanlarda oral hijyenin sağlanması tedavi açısından olmazsa olmaz önemli aşamalardan biridir. Yine cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedavilere ek olarak farmakolojik ajanların kullanımı (antimikrobiyal, probiyotik ve konak modülasyonuna yönelik) periodontal tedavi ile ilgili olan araştırma konularını oluşturmaktadır (9).

Periodontal hastalıklar, sistemik hastalıklara farklı yollarla etki edebilir. Periodontitis, sistemik hastalıkla üç şekilde ilişkilendirilebilir. İlk olarak değerlendirmelerde periodontal hastalığa sahip olanların sistemik rahatsızlıklar ile belli risk faktörlerini paylaştığı

görülmektedir. Sigara kullanımı, stres, yaş, ırk, cinsiyet gibi faktörler bu hastalık tabloların oluşumunda etkili olabilirler (10). Cep oluşumu ile biyofilm ve bağ dokusu arasındaki tek engel cep epitelidir. Bu yapının periodontal hastalıklarda ince ve ülser olabileen bir görüntüye bürünmesi ile bakterilerin bağ dokusu ve kan damarlarına ulaşması söz konusu olabilir (10).

Periodontitiste proenflamatuar sitokinler TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ ile PGE₂ periodontal dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler. Bu da periodontal dokuların ismi geçen medyatörler için bir rezervuar olarak görev yaptığını düşündürmektedir (10).

Solunum yolu hastalıkları, toplumda önemli bir oranda morbidite ve mortaliteden sorumludur. Bu rahatsızlıklar özellikle yaşlı ve yatan hastalarda yaygındır (11). Periodontal hastalıklar ile ilişki kurulan solunum yolu rahatsızlıkları kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), bakteriyel pnömoni, kronik-akut bronşit, astım, amfizem ve influenza olarak sayılabilir (11, 12, 13). Pnömoni bakteri, parazit, virüs ve mantar gibi mikroorganizmaların neden olduğu akciğerlerin parankimal bir enfeksiyonudur (14). Önemli rahatsızlıklardan KOA, basit olarak ilerleyici hava akımının sürekli tıkanması olarak tanımlanabilir. Akciğerlerde yoğun bir enflamatuar yanıt olarak ortaya çıkar. Amfizem, kronik

bronşit gibi farklı varyantlarda kendini gösterir (14). Yine astım, geçici veya kalıcı solunum zorluğuna neden olan kronik bir respiratuar rahatsızlıktır (14).

Solunum yolu enfeksiyonları ile oral kavite ilişkisinde, orofaringeal floranın alt solunum yoluna kısmen aspirasyonu ve mevcut bakterileri ortadan kaldırmak için konak savunma mekanizmalarının yetersizliğine dayandığı düşünülmektedir (15). Akciğerler ve oral kavite arasındaki anatomik devamlılık, ağız boşluğunu solunum yolu patojenleri için potansiyel bir rezervuar haline getirir (11). Solunum yolu hastalıkları patogeneğinde oral bakterilerin potansiyel rolünü açıklamak için çeşitli bazı mekanizmalar önerilmiştir. Bunlardan ilki periodontopatojen olarak bilinen oral patojenlerin [*Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (önceki adı *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) vd.] akciğere aspirasyonudur (16). Bir diğer hususta, tükürükte bulunan enzimlerin, mukozal yüzey yapılarını değiştirerek akciğere aspire edilen solunum yolu patojenlerinin yapışması ve kolonizasyonuna etki edebileceği bildirilmiştir (16). Yine periodontal hastalık ile ilişkili enzimler, bakteriler üzerindeki tükürük pellicülünü mukozal yüzeylerden temizlenmelerini engelleyebilir (16). Periodontal dokulardan kaynaklı sitokinler, solunum yolu epitel yapısını değiştirebilirler (16). Yukarıda söz edilen

mekanizmalar ve yorumlar iki klinik entite açısından olası önemli bir ilişkinin varlığına işaret edebilmektedir.

Bu geleneksel derlemede, periodontal hastalıklar ve respiratuar rahatsızlıkların incelendiği çalışmalar sunulacaktır.

PERİODONTAL VE RESPIRATUAR HASTALIKLAR İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Özellikle 2000’li yıllarda periodontal ve respiratuar rahatsızlıklar ile ilgili çalışmaların hız kazandığı görülmektedir (11, 14, 17, 18, 19). Periodontal patogenezin daha iyi anlaşılması ile sistemik rahatsızlıklar ile ortak noktaların tespit edilmesi bu konuda etkili olmuştur.

Genel olarak çalışmalara bakıldığında; mikrobiyal dental plağın, özellikle periodontal hastalığı olan bireylerde, solunum yolu patojenleri için bir rezervuar görevi görebileceği öne sürülmüştür. Maksimum basitleştirilmiş oral hijyen indeksi [simplified oral hygiene index-(OHI)] değerine sahip bireylerin, OHI sıfır olan kişilere göre kronik solunum yolu hastalığına (kronik bronşit ve amfizem) sahip olma olasılığının 4,5 kat arttığı ortaya koyulmuştur (13). Hastanede yatan ve respiratuar rahatsızlığı bulunan kişilerden oluşturulan çalışma ve kontrol

grubunda periodontal olarak gingival indeks (GI), plak indeksi (PI) ve OHI, cep derinlikleri ve klinik ataşman seviyeleri değerlendirilmiş olup, veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Solunum yolu rahatsızlığı bulunan bireylerde kontrollere göre daha kötü periodontal sağlığa sahip oldukları tespit edilmiştir. Mevcut analiz bulguları, solunum ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkiyi desteklemiştir (20). Yedi Kuzey Avrupa ülkesinde genel popülasyonu yansıtan bireylere solunum ve ağız sağlığı ile ilgili soruları içeren bir anket gönderilmiştir. Ankette ayrıca vücut kitle indeksi, kardiyometabolik hastalıklar, erken yaşam faktörleri, gastro-özofageal reflü, diş hijyeni, burun tıkanıklığı ve astım ilaçları sorgulanmıştır. Diş eti kanaması her zaman/sıklıkla ≥ 3 astım semptomu, astım ve kendi bildirdiği KOAH verisi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Diş eti kanaması ve obstrüktif solunum yolu hastalığı arasında risk faktörleri veya metabolik faktörlerle açıklanamayan bir bağlantı izlenmiştir. Değerlendirme de oral patojenlerin hava yolları üzerinde olumsuz etkileri olabileceği varsayımında bulunulmuştur (21).

Akciğer fonksiyonlarının incelendiği çalışmalara bakıldığında; bir değerlendirmede 58-72 yaşları arasındaki bir grup hastada periodontal değerlendirmeler yapılmıştır. Ek olarak fiziksel değerlendirmede antropometrik

ölçümler yapılmış olup, açlık kan örneklerinde C-reaktif protein (CRP) incelenmiştir. Öte yandan spirometre ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi yüzdesi [percentage predicted forced expiratory volume in one-second (%predicted FEV₁)] kayıt edilmiştir. Sonuç olarak kronik periodontitis (KP) hastalarında azalmış solunum fonksiyonu ile önemli ölçüde ilişki tespit edilmiştir (22). Başka bir araştırmada 1463 kişide (25-86 yaş) periodontal durum klinik ataşman kaybı, cep derinliği ve eksik dişlerin sayısı değerlendirilmiştir. Ek olarak bu bireylerde akciğer fonksiyonu spirometre, vücut pletismografisi ve akciğerin karbon monoksit yayılma kapasitesi ölçülmüştür. Sonuç olarak bu popülasyon örneğinde periodontal hastalık ile azalmış akciğer hacimleri ve hava akımı sınırlanması ile ilişkili bulunulmuştur (23). Benzer bir araştırma da periodontal sağlık ile akciğer fonksiyonları [spirometre, zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁)] ve FEV₁/FVC oranı incelenmiştir. Periodontal duruma “Topluluk Periodontal İndeksi” [Community Periodontal Index- (CPI)] ile bakılmıştır. Kötü olan periodontal sağlık artmış bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (24).

Pnömoni'nin esas olarak değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında;

bir veri tabanı araştırmasında, 2001-2012 yılları arasında periodontal tedavi gören KP hastalarında yapılan değerlendirmelerde periodontal tedavi gören bireylerde genel popülasyona göre pnömoni riski daha düşük olarak izlenmiştir (25). Oral hastalıkta aspirasyon ve ventilatör ilişkili pnömoni arasındaki bağlantı KOAH'na göre daha güçlü olduğu ileri sürülmüştür (19). Yapılan bir sistematik derlemede pnömoni ile ağız sağlığı arasında bir ilişki olduğuna dair makul kanıtlar olduğu belirtilmiştir. Öte yandan bakım evlerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yaşayan yüksek riskli yaşlı yetişkinlerde gelişmiş ağız hijyeninin solunum yolu hastalıklarının ilerlemesini veya oluşumunu azalttığına dair iyi düzeyde kanıtlar tespit edilmiştir (26).

KOAH'ın esas alındığı çalışmalara bakıldığında; yapılan bir meta analiz ve sistematik derleme ile periodontitis ile astım, KOAH ve pnömoni ile mevcut ilişkiler derlenmiştir. Analizler sonunda periodontitis ile astım, KOAH ve pnömoni arasında ilişki varlığı ortaya konmuştur (12). Yine benzer olarak KOAH hastalarında kontrol grubuna göre daha az mevcut diş sayısı, daha yüksek oranda PI ve klinik ataşman kaybı izlenmiştir. KOAH hastaları, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* ve *Haemophilus influenza* için nispeten daha yüksek ortalamalara sahip olma eğiliminde olsalar da, farklar

istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Bir başka deyişle PI ve klinik ataşman seviyesi ≥ 5 mm olan bölge oranları, artan KOAH riski ile anlamlı şekilde ilişkililikten, patojenler KOAH ile ilişkili bulunmamıştır (27). KOAH olan kişilerde kontrol grubuna göre diş etinde daha fazla kanayan alanların olduğu ve periodontal olarak klinik ataşman kaybının daha fazla tespit edildiği bildirilmiştir. İleri ataşman kaybı olan bireylerde KOAH riskinin arttığı ileri sürülmektedir (28). Bir değerlendirme de KOAH hastaları akut alevlenme, pnömoni ve akut solunum yetmezliği risklerini karşılaştırmak için 5 yıl boyunca bireyler takip edilmiştir. Bu hasta grubunda periodontal tedavinin KOAH hastalarında olumsuz solunum ve mortalite oranını iyi yönde etkileyebileceği belirtilmiştir. KOAH hastalarında periodontal sağlığın öneminin altı çizilmiştir (29). Bir literatür değerlendirmesinde pnömoni ve KOAH, periodontal hastalık varlığı (gingival enflamasyon, cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve/veya radyografik kemik kaybı ve oral hijyen indeksleri) incelenmiştir. İnceleme sonucuna göre respiratuar patojenler tarafından meydana getirilen oral kolonizasyon (kötü oral hijyen ve periodontal hastalık ile birliktelik gösteren), nozokomiyal pnömoni ile ilişkili görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca hastane pnömonisini önlemek için yüksek riskli hastalarda etkili oral hijyen prosedürleri bakımından daha

fazla kanıt sağlamak için ve periodontal sağlığın KOAH üzerine etkisini değerlendiren kontrollü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu önerilmiştir (30). Test grubunda solunum yolu rahatsızlığı olan ve kontrol grubunda solunum rahatsızlığı olmayan aynı sayıdaki birey bir başka çalışmanın temelini oluşturmuştur. Spirometre ile akciğer rahatsızlığı doğrulanmıştır. Çalışmada PI, GI, ataşman kaybı ve CPI değerleri kayıt edilmiştir. Çalışma bulguları periodontitis ile KOAH arasında güçlü bir ilişki varlığı göstermiştir. Çalışmaya göre risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve riske ilişkin hasta eğitimi yapılması gerektiği belirtilmiştir (2). Öte yandan Qian ve ark. (31) periodontitisin şiddetinin artması ile KOAH mortalite riskinde önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir. Beyan edilen verilerle gerçekleştirilen bir başka incelemede periodontal hastalık prevalansı KOAH grubunda daha yüksek çıkmıştır. Diş Hekimi ve tıp hizmet sağlayıcıları KOAH hakkında özellikle genç, eğitim düzeyi düşük, depresyon ve/veya anksiyete yaşayanlar konusunda farkındalıklarını artırmaları gerektiği bildirilmiştir (32). Başka bir çalışma oral sağlık parametrelerinin KOAH alevlenmeleri ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür (33). Öte yandan KOAH ile ağız sağlığı arasında zayıf bir ilişki olduğuna dair zayıf kanıtların olduğunu ileri süren literatür de mevcuttur

(26). Buna benzer şekilde periodontal sağlık ile KOAH riski arasındaki nedensel ilişki makul olmasına rağmen bir spekülasyona neden olabileceği ileri sürülmüştür (34).

Son dönemde gündemde olan ve yoğun araştırmalara neden olan “Koronavirüs Hastalığı 2019” [Coronavirus Disease 2019- (COVID-19 veya SARS-CoV-2)] bazı oral bulgular ortaya koymaktadır. İrdelemelerde tükürüğün patojenik bakteri ve SARS-CoV-2 için bir rezervuar görevi gösterebileceği ileri sürülmüştür (35). Bir literatür derlemesinde COVID-19’un oral kavitede ülser, erozyon, büller, veziküller, dil yüzeyi değişiklikleri, pigmentasyon, halitosis, beyazımsı alanlar, nekroz, peteşi ve spontan kanama gibi bulgular ortaya koyduğu belirtilmektedir. En sık olarak dil, ardından sırasıyla labiyal mukoza, palatinal alanlar, diş eti, bukkal mukoza, orofarings ve tonsiller tutulum göstermektedir (36). Hafif seyreden COVID-19 vakalarının herhangi bir oral bulgu ortaya koymayabileceği belirtilmiştir. Yine tedavi edilmemiş orta veya şiddetli periodontitisin COVID-19’ u şiddetlendirebileceğini işaret edilmiştir (37). Literatürde ağız sağlığını iyileştirilmesi ile COVID-19 semptomlarının şiddetinin ve morbiditenin azalabileceğini belirten veriye de rastlamak mümkündür (38). Ortak enflamatuar yanıt-sitokin bağlantısı, periodontitis ve COVID-

19 ile ilgili olumsuz sonuçlarda olası bir ilişkiye işaret edebilir (39). COVID-19 ve periodontal hastalarda artan nötrofil hücre dışı tuzak (Neutrophil Extracellular Trap-NET) seviyesinin sözü geçen hastalıklarla ilişkili olma olasılığı ilginç bir noktaya dikkat çekmektedir. Periodontitise sahip hastaların COVID-19 ile ilgili olumsuz sonuçlar açısından artan bir risk altında olma olasılığını ortaya koyabileceği belirtilmektedir (40).

SONUÇ

Mevcut veriler periodontal hastalıklar ile respiratuar hastalıklar arasında büyük oranda bir ilişki varlığını desteklemektedir. Enfeksiyöz respiratuar hastalıkların tek tek ele alınıp periodontal hastalıklar ile kıyaslanmanın yapıldığı kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır. Her iki klinik durum için patogenezlerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Oral sağlığın kontrol edilebilir klinik bir durum olması, solunum yolu hastalıklarının kontrol edilebilmesi bakımından önemli bir husus olabileceği düşünülmelidir. Ağız hijyeninin ve periodontal hastalık durumunun düzeltilmesi ile patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonu azaltabilir ve böylece hassas bireylerde ciddi solunum yolu enfeksiyonları ile morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Finansal ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Gulati M, Anand V, Jain N, Anand B, Bahuguna R, Govila V, et al. Essentials of periodontal medicine in preventive medicine. *Int J Prev Med* 2013; 4(9):988-994.
2. Parashar P, Parashar A, Saraswat N, Pani P, Pani N, Joshi S. Relationship between Respiratory and Periodontal Health in Adults: A Case-Control Study. *J Int Soc Prev Community Dent* 2018; 8(6):560-564.
3. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009; 54 Suppl 1:S11-26.
4. Fernandez-Solari J, Barrionuevo P, Mastronardi CA. Periodontal Disease and Its Systemic Associated Diseases. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:153074.
5. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol* 2018; 89 Suppl 1:S9-S16.
6. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *ScientificWorldJournal* 2020; 2020:2146160.
7. Idrees MM, Azzeghaiby SN, Hammad MM, Kujan OB. Prevalence and severity of plaque-induced gingivitis in a Saudi adult population. *Saudi Med J* 2014; 35(11):1373-1377.
8. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93(11):1045-1053.
9. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000* 2017; 75(1):152-188.
10. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):108-120.
11. Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review. *J Med Life* 2013; 6(3):244-248.
12. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis* 2020; 26(2):439-446.
13. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):251-256.
14. Gupta A, Verma UP, Verma AK, Choudhary SC, Sharma S, Singh N, et al. Periodontal diseases: A covert focus of inflammation in pulmonary diseases. *Indian J Respir Care* 2019; 8: 8-17.
15. Saini R, Saini S, Sharma S. Periodontitis: A risk factor to respiratory diseases. *Lung India* 2010; 27(3):189.
16. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999; 70(7):793-802.
17. Mojon P, Bourbeau J. Respiratory infection: how important is oral health? *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(3):166-170.
18. Moghadam SA, Shirzaiy M, Risbaf S. The Associations between Periodontitis and Respiratory Disease. *J Nepal Health Res Counc* 2017; 15(1):1-6.

19. Muthu J, Muthanandam S. Periodontitis and Respiratory Diseases: What Does the Recent Evidence Point to?. *Curr Oral Health Rep* 2018; 5: 63–69.
20. Sharma N, Shamsuddin H. Association between respiratory disease in hospitalized patients and periodontal disease: a cross-sectional study. *J Periodontol* 2011; 82(8): 1155-1160.
21. Gómez Real F, Pérez Barrionuevo L, Franklin K, Lindberg E, Bertelsen RJ, Benediksdóttir B, et al. The Association of Gum Bleeding with Respiratory Health in a Population Based Study from Northern Europe. *PLoS One* 2016; 25; 11(1): e0147518.
22. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Kee F, Linden GJ. Chronic periodontitis and reduced respiratory function. *J Clin Periodontol* 2019; 46(3):266-275.
23. Holtfreter B, Richter S, Kocher T, Dörr M, Völzke H, Ittermann T, et al. Periodontitis is related to lung volumes and airflow limitation: a cross-sectional study. *Eur Respir J* 2013; 42(6):1524-1535.
24. Pérez Barrionuevo AM, Gómez Real F, Igländ J, Johannessen A, Omenaas E, Franklin KA, et al. Periodontal health status and lung function in two Norwegian cohorts. *PLoS One* 2018; 13(1):e0191410.
25. Yang LC, Suen YJ, Wang YH, Lin TC, Yu HC, Chang YC. The Association of Periodontal Treatment and Decreased Pneumonia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(1):356.
26. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006 ;77(9):1465-1482.
27. Zhou X, Wang J, Liu W, Huang X, Song Y, Wang Z, et al. Periodontal Status and Microbiologic Pathogens in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Periodontitis: A Case-Control Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2071-2079.
28. Vadiraj S, Nayak R, Choudhary GK, Kudyar N, Spoorthi BR. Periodontal pathogens and respiratory diseases- evaluating their potential association: a clinical and microbiological study. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14(4):610-615.
29. Shen TC, Chang PY, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Periodontal Treatment Reduces Risk of Adverse Respiratory Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity-Matched Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95 (20):e3735.
30. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1):54-69.
31. Qian Y, Yuan W, Mei N, Wu J, Xu Q, Lu H, et al. Periodontitis increases the risk of respiratory disease mortality in older patients. *Exp Gerontol* 2020; 133: 110878.
32. Lopez-de-Andrés A, Vazquez-Vazquez L, Martinez-Huedo MA, Hernández-Barrera V, Jimenez-Trujillo I, Tapias-Ledesma MA, et al. Is COPD associated with periodontal disease? A population-based study in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3435-3445.
33. Baldomero AK, Siddiqui M, Lo CY, Petersen A, Pragman AA, Connett JE, et al. The relationship between oral health and COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:881-892.
34. Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol* 2001;6(1):71-77.

35. Aquino-Martinez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J Clin Med* 2021;10(2):279.
36. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther* 2021; 34(1):e14578.
37. Vieira AR. Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral Dis* 2021;27 Suppl 3:770.
38. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J* 2020; 43(4):325-327.
39. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses* 2020; 144: 109908.
40. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109968.