

Hubungan antara Periodontitis dengan Infeksi *COVID-19*

Yuniarti Soeroso*, Fatimah Maria Tadjoedin, Herlis Rahdewati, Robert Lessang

Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*Corresponding author: yuniarti_22@yahoo.co.id

ABSTRAK

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi kronik multifaktorial yang diawali oleh disbiosis bakteri rongga mulut dengan karakteristik rusaknya jaringan penyangga gigi. Peran rongga mulut pada *COVID-19* masih menjadi kontroversi dan adanya penyakit dalam rongga mulut sebagai faktor risiko yang meningkatkan keparahan *COVID-19* juga belum dibuktikan. Periodontitis adalah salah satu penyakit inflamasi kronis yang paling umum yang mungkin berperan dalam asosiasi periodontitis dan keparahan *COVID-19*. Poket periodontal dapat bertindak sebagai reservoir virus dan bakteri periodontal dan dapat memperburuk reseptor *SARS-CoV-2* dengan menginduksi ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)*, dan sitokin inflamasi di saluran pernapasan bagian bawah. Studi lain melaporkan bahwa ekspresi *ACE2* dapat dideteksi pada air liur pasien *COVID-19* yang mungkin berkontribusi terhadap ketidakseimbangan lingkungan rongga mulut dan hubungannya dengan *C.albicans* dan bakteri Gram negatif. Penyakit periodontal dapat meningkatkan risiko penyakit sistemik dan mungkin menjadi faktor eksaserbasi dari beberapa kondisi sistemik. Pada sebuah studi *case-control* menyatakan bahwa pasien dengan riwayat terapi periodontal dikaitkan dengan tingkat D-dimer yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan mereka yang tidak menjalani terapi periodontal. Berbagai faktor dan komorbiditas dikaitkan dengan penyakit periodontal seperti diabetes, merokok, obesitas, penuaan, dan hipertensi. Hubungan antara periodontitis dan *COVID-19* masih menjadi perdebatan meskipun penyakit tersebut memiliki keterkaitan yang sama banyak dengan penyakit penyerta yang lain.

Kata kunci: Periodontitis, *COVID-19*, ekspresi *ACE2*, reservoir virus

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh bakteri yang menyebabkan peradangan dan kerusakan pada jaringan pendukung gigi. Periodontitis memiliki hubungan dengan beberapa penyakit sistemik seperti diabetes, hipertensi, jantung, alzheimer, dan akhir-akhir ini dikaitkan dengan *COVID-19*.^{1,2}

Penyakit coronavirus 2019 (*COVID-19*) merupakan sindrom pernafasan akut yang parah disebabkan oleh novel coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*), yang memicu kerusakan pada paru-paru dan organ lainnya. *World Health Organization (WHO)* melaporkan bahwa penularan sindrom pernafasan akut *SARS-CoV-2* disebabkan oleh droplet dari pernafasan dan aerosol dari rongga mulut pasien yang terinfeksi.^{3,4} Pasien *COVID-19* ada yang menunjukkan gejala ringan, sedang, berat, bahkan sampai kematian.⁵ *COVID-19* dinyatakan sebagai pandemi oleh *WHO* pada tahun 2020 serta jumlah kasus *COVID-19* di dunia per 3 April 2022 mencapai lebih 489 juta dan kematian mencapai lebih dari 6 juta orang.⁶

Poket periodontal merupakan lingkungan ideal untuk tumbuhnya biofilm bakteri subgingiva dan berinteraksi

dengan sistem sirkulasi perifer. Beberapa jenis virus dapat ditemukan pada poket periodontal seperti herpes simpleks dan beberapa penelitian juga beranggapan poket periodontal dapat menjadi reservoir untuk *SARS-CoV-2*.⁷ Manifestasi oral pada pasien *COVID-19* menunjukkan bahwa kemungkinan rongga mulut tidak hanya menjadi tempat manifestasi klinis infeksi *SARS-CoV-2* tetapi juga berperan dalam masuknya virus dan transmisinya.⁸ Tujuan tinjauan literatur ini adalah untuk membantu memahami pentingnya hubungan periodontitis dan *COVID-19* guna pencegahan komplikasi *COVID-19*.

Tinjauan Literatur

Kerentanan dan tingkat keparahan *COVID-19* sangat heterogen. Sebagian besar individu mengalami infeksi tanpa gejala, sementara kasus yang parah berkembang menjadi sindrom gangguan pernafasan akut, kegagalan multi organ, dan akhirnya berujung pada kematian.⁹ Hasil studi Okui T dkk. menunjukkan bahwa Enzim *Angiotensin Converting 2 (ACE2)* dianggap sebagai host protein fungsional dari infeksi *SARS-CoV-2*, reseptor yang juga dijumpai pada permukaan mukosa mulut. Ekspresi *ACE2* di evaluasi secara sitologi berbasis cairan dari jaringan mulut

dapat merupakan novelti temuan medis baru untuk pencegahan melawan *COVID-19*.⁸

Saat ini banyak penelitian yang mengarah identifikasi faktor risiko potensial untuk terjadinya *COVID-19*. Periodontitis dan *COVID-19* memiliki faktor risiko yang sama seperti merokok, diabetes, obesitas, dan pasien usia lanjut. Dari hasil study gejala umum *COVID-19* antara lain menunjukkan sakit kepala (70,3%), kehilangan bau (70,2%), obstruksi hidung (67,8%), batuk (63,2%), astenia (63,3%), mialgia (62,5%), rinore (60,1%), disfungsi gustatory (54,2%), sakit tenggorokan (52,9%), dan demam (45,4%). Durasi rata-rata penyembuhan pasien *COVID-19* dengan gejala ringan sampai sedang adalah sekitar 11–15 hari.¹⁰

Pada penelitian baru-baru ini menunjukkan rute infeksi baru *SARS-CoV-2*, dimana virus ini dapat menggunakan proteinnya untuk berikatan dengan CD147 untuk menginfeksi sel manusia, menghasilkan ekspresi CD147 yang tinggi dalam sel epitel, terutama pada mukosa mulut.^{11,12} Virus *SARS-CoV-2* dinyatakan berada dalam air liur dan nasofaring, sehingga dalam jumlah yang cukup dapat digunakan untuk tes swab diagnostik *COVID-19*.¹³ Periodontitis merupakan keradangan sistemik dan *COVID-19* dikaitkan dengan respons inflamasi yang diperburuk dengan kondisi fatal. Hasil penelitian menunjukkan kadar sel darah putih, D-Dimer, dan *C Reactive Protein* lebih tinggi dalam darah secara signifikan pada pasien *COVID-19* dengan periodontitis. Pada pasien *COVID-19* yang disertai periodontitis mempunyai risiko tinggi masuk *ICU*, kebutuhan ventilasi, dan kematian pasien *COVID-19*.² Terdapat peningkatan kadar biomarker dalam darah yang terkait dengan kondisi penyakit yang buruk. Studi *Mendelian Randomization (MR)* dua sampel, melihat kemungkinan dampak kausal penyakit periodontal terhadap kerentanan inang terhadap *COVID-19* dan tingkat keparahannya. Hasilnya menunjukkan bahwa penyakit periodontal dapat meningkatkan risiko komplikasi penyakit *COVID-19*.¹⁴

Hubungan antara periodontitis kronis dengan *COVID-19* dapat melalui dua jalur, yaitu hubungan langsung melalui reseptor *ACE2* dan *CD147* yang digunakan virus untuk menginfeksi sel, yang banyak terjadi pada kasus periodontitis (mempermudah infeksi *SARS-CoV-2*); dan/atau melalui jalur tidak langsung yang melibatkan ekspresi berlebih dari molekul peradangan, khususnya *IL-6* dan *IL-17* yang berperan dalam periodontitis dan memperparah *COVID-19*, walaupun masih belum jelas apakah hal itu dapat berperan langsung dalam memperburuk keadaan klinis.³ Semasa pandemi *COVID-19* akibat pemakaian masker seseorang jarang atau sering tidak minum di tempat kerja yang menyebabkan peningkatan kekeringan mukosa mulut dan memperburuk penyakit periodontal.

Faktor lain yang memperburuk penyakit periodontal adalah banyak pasien yang tidak ke dokter gigi dan melanjutkan perawatan periodontal, sehingga terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh akibat kebersihan mulut yang tidak terkontrol. Proporsi positif ekspresi *ACE2* meningkat pada sel gingiva yang diambil dari sulkus gingiva levelnya sama dengan yang terdapat pada lidah.⁸ Furin dan Cathepsin L adalah molekul pro-inflamasi yang dilepaskan selama patogenesis periodontitis dan memediasi jalur molekuler yang membantu virus menyerang inang. Kedua mediator ini adalah mediator penting yang memainkan peran utama dalam membantu *SARS-CoV-2* memengaruhi fibroblas gingiva inang. Bukti literatur menunjukkan reseptor spesifik jaringan mukosa mulut, seperti lidah, membran mukosa bukal, dan epitel gingiva mukosa mulut dapat menjadi salah satu rute untuk terjadinya infeksi *SARS-CoV-2*.⁸

Periodontitis kronis memiliki banyak mediator proinflamasi yang dilepaskan melalui pensinyalan osteopontin yang dapat menstimulasi faktor utama resorpsi tulang. Kehadiran virus dalam cairan tubuh seperti air liur mungkin karena transfer langsung dari individu yang terinfeksi. Virus yang dapat menyebabkan infeksi serius seperti *SARS-CoV-2* dapat terdapat dalam air liur dalam jumlah yang cukup untuk penularan dari orang ke orang dalam jarak 2 meter atau kontak erat.¹⁵ Keadaan ini dapat menjadi pemicu atau memperparah penyakit periodontal, yang berakibat terjadinya tsunami penyakit periodontal setelah pandemi.¹⁶

Di dalam rongga mulut terdapat komunitas mikroba kompleks. Kebersihan mulut yang buruk mendukung peningkatan jumlah bakteri patogen rongga mulut dan pergeseran lingkungan ke arah disbiosis penyakit periodontal, disertai ulaserasi mikro epitel sulcular dan merusak jaringan periodontal sehingga lebih rentan terhadap terjadinya bakteremia.¹⁷ Terapi infeksi periodontal akan mengurangi jumlah bakteri dan menurunkan disbiosis bakteri sehingga dapat mengurangi infeksi saluran pernapasan menjadi lebih luas.¹⁸

Beberapa teori yang mendukung kontribusi bakteri rongga mulut sebagai penyebab infeksi saluran pernapasan adalah inhalasi mikrobiota oral ke dalam alveoli paru-paru, biomarker terkait periodontitis yang mengubah permukaan mukosa untuk terjadinya sekresi dan ekspresi reseptor, sehingga memudahkan adhesi dan kolonisasi bakteri pathogen pernapasan, enzim terkait periodontitis dan memblokir pembersihan pelikul pada mukosa mulut, mediator pro-inflamasi terkait penyakit periodontal dan sitokin lainnya, berpotensi mengubah epitel saluran pernapasan dan menginvasi patogen pernapasan.^{15,19}

Antisipasi pencegahan meningkatnya penyakit periodontal dimasa pandemi dibutuhkan pengaturan klinik yang dimodifikasi agar sesuai dengan kondisi

pandemi. Penatalaksanaan pasien berdasarkan kebutuhan darurat pasien sesuai klasifikasi penyakit periodontal 2017.¹⁵ Mengurangi akumulasi plak semaksimal mungkin merupakan standar emas untuk mencegah dan mengendalikan penyakit periodontal. Perlu dilakukan perawatan periodontitis sesegera mungkin mulai dari skeling dan penghalusan akar, flep operasi, dan perawatan regeneratif atau ekstraksi. Perawatan rongga mulut dapat mengurangi risiko infeksi pernapasan akibat virus, sehingga 1 dari 10 penderita terkait pneumonia pada lanjut usia dapat dihentikan dengan menjaga kebersihan mulut karena bakteri periodontopatik dianggap berperan dalam inflamasi sistemik.²⁰ Kematian pasien karena pneumonia atau infeksi pernapasan hampir empat kali lipat lebih tinggi pada subjek dengan sepuluh gigi atau lebih disertai poket periodontal dibandingkan gigi tanpa poket periodontal.²¹

DISKUSI

Mekanisme hubungan antara periodontitis dengan patogenesis *COVID-19* masih terus dikaji. Hipotesis yang ada saat ini adalah poket periodontal dapat berfungsi sebagai reservoir *SARS-CoV-2*, periodontitis sebagai sumber inflamasi sistemik, dan periodontitis sebagai sumber aspirasi langsung patogen bakteri ke paru-paru pada pasien *COVID-19*. Periodontitis diketahui memiliki faktor risiko yang sama dengan *COVID-19* seperti merokok, peningkatan usia, obesitas, diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular.¹⁷

Beberapa penelitian telah menganalisis hubungan antara periodontitis dengan keparahan *COVID-19*. Suatu penelitian kasus-kontrol di Qatar mengidentifikasi bahwa risiko komplikasi *COVID-19* lebih tinggi pada pasien periodontitis sedang hingga berat dibandingkan dengan pasien periodontitis ringan atau tanpa periodontitis. Kadar sel darah putih, D-dimer, dan *C-Reactive Protein* secara signifikan lebih tinggi pada pasien *COVID-19* dengan periodontitis. Mishra dkk. juga menemukan hubungan yang signifikan antara periodontitis dengan infeksi *COVID-19* yang parah. Probabilitas berkembangnya *COVID-19* parah adalah 2,81 kali lebih tinggi pada pasien dengan periodontitis.²² Penelitian kohort retrospektif oleh Alnomay dkk. di Riyad, Arab Saudi membuktikan bahwa pasien periodontitis tiga kali lebih mungkin mengalami komplikasi *COVID-19*.²³

Gupta dkk. meneliti hubungan antara parameter klinis periodontal dengan komplikasi *COVID-19*. Pasien dengan perdarahan saat probing memiliki kemungkinan 4,14 kali membutuhkan bantuan ventilasi, 3,18 kali masuk rumah sakit, dan 3,63 kali menderita pneumonia *COVID-19*. Kedalaman probing, resesi gingiva, dan kehilangan perlekatan klinis secara signifikan terkait dengan semua komplikasi *COVID-19*

yang disertakan. Pasien dengan resesi gingiva memerlukan bantuan ventilasi ($OR = 8,22$), memiliki kemungkinan lebih kecil untuk bertahan hidup ($OR = 14,07$), dan kemungkinan pneumonia *COVID-19* ($OR = 6,50$).¹⁸ Namun, gigi yang hilang hanya dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan masuk rumah sakit ($OR = 12,52$). Penelitian ini juga menemukan bahwa pasien yang meninggal memiliki rata-rata kedalaman probing, resesi gingiva, dan kehilangan perlekatan klinis yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang selamat.¹³

Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memahami mekanisme yang mendasari hubungan antara periodontitis dengan komplikasi *COVID-19*. Penelitian intervensi yang berfokus pada pengaruh periodontitis dan perawatan periodontal terhadap infeksi *COVID-19* akan membantu pemahaman hubungan sebab akibat di antara keduanya.

Kesimpulan

Kajian literatur menunjukkan bahwa periodontitis berhubungan dengan keparahan *COVID-19*, tetapi kausalitas belum dapat ditetapkan.

Konflik Kepentingan

Tidak adanya konflik kepentingan.

REFERENSI

1. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.709438
2. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483-491. doi:10.1111/jcpe.13435
3. Okui T, Matsuda Y, Karino M, Hideshima K, Kanno T. Oral mucosa could be an infectious target of sars-cov-2. *Healthcare (Switzerland)*. 2021;9(8). doi:10.3390/healthcare9081068
4. Naqvi AR, Schwartz J, Brandini DA, et al. COVID-19 and oral diseases: Assessing manifestations of a new pathogen in oral infections. *Int Rev Immunol*. 2022;41(4):423-437. doi:10.1080/08830185.2021.1967949
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335-344. doi:10.1111/joim.13089
6. *Weekly Epidemiological Update on COVID-19-5 April 2022*.
7. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G,

- Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*. 2020;143. doi:10.1016/j.mehy.2020.109907
8. Okui T, Matsuda Y, Karino M, Hidemitsu K, Kanno T. Oral mucosa could be an infectious target of sars-cov-2. *Healthcare (Switzerland)*. 2021;9(8). doi:10.3390/healthcare9081068
 9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 10. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335-344. doi:10.1111/joim.13089
 11. Feldman M, La VD, Lombardo Bedran TB, Palomari Spolidorio DM, Grenier D. Porphyromonas gingivalis-mediated shedding of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) by oral epithelial cells: A potential role in inflammatory periodontal disease. *Microbes Infect*. 2011;13(14-15):1261-1269. doi:10.1016/j.micinf.2011.07.009
 12. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1). doi:10.1038/s41392-020-00426-x
 13. Gupta S, Mohindra R, Singla M, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clinical Oral Investigation*. 2022;26:1361-1374. doi:10.1007/s00784-021-04111-3/Published
 14. Wang Y, Deng H, Pan Y, et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*. 2021;19(1). doi:10.1186/s12967-021-03198-2
 15. Jafer MA, Hazazi MA, Mashi MH, Sumayli HA, Mabarki YA. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(12):1398-1403.
 16. Vadivukkarasan M. A note on the stability characteristics of the respiratory events. *European Journal of Mechanics, B/Fluids*. 2021;89:15-20. doi:10.1016/j.euromechflu.2021.05.001
 17. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 18. Hayata M, Watanabe N, Tamura M, et al. The periodontopathic bacterium *Fusobacterium nucleatum* induced proinflammatory cytokine production by human respiratory epithelial cell lines and in the lower respiratory organs in mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019;53(1):49-61. doi:10.33594/000000120
 19. Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I. Oral Health and Mortality Risk from Pneumonia in the Elderly. *J Dent Res*. 2008;4(87):334-339.
 20. Nagaoka K, Yanagihara K, Morinaga Y, et al. *Prevotella intermedia* induces severe bacteremic pneumococcal pneumonia in mice with upregulated platelet-activating factor receptor expression. *Infect Immun*. 2014;82(2):587-593. doi:10.1128/IAI.00943-13
 21. Pace CC, McCullough GH. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: Review and recommendations. *Dysphagia*. 2010;25(4):307-322. doi:10.1007/s00455-010-9298-9
 22. Mishra S, Gupta V, Rahman W, Gazala MP, Anil S. Association between Periodontitis and COVID-19 Based on Severity Scores of HRCT Chest Scans. *Dent J (Basel)*. 2022;10(6). doi:10.3390/dj10060106
 23. Alnomay N, Alolayan L, Aljohani R, Almashouf R, Alharbi G. Association between periodontitis and COVID-19 severity in a tertiary hospital: A retrospective cohort study. *Saudi Dental Journal*. 2022;34(7):623-628. doi:10.1016/j.sdentj.2022.07.001