

Effect of immunosuppressant drugs on Covid-19 patients to prevent cytokine storm in relation to periodontal tissue health

Pengaruh obat imunosupresan terhadap pasien Covid-19 untuk mencegah badai sitokin dalam hubungannya pada kesehatan jaringan periodontal

¹Patrisia Seroja Ningrum, ²Hasanuddin Thahir

¹Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Peridontia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

²Departemen Peridontia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Patrisia Seroja Ningrum, e-mail: patrisiaserojaningrum.drg@gmail.com

ABSTRACT

Cytokines are small proteins released by many different cells in the body, including in the immune system that coordinate the body's response to fight infection and trigger inflammation. In Covid-19 patients, a cytokine storm attacks lung tissue and blood vessels. The condition causes the small air sacs in the lungs to fill with fluid, making it difficult for patients to breathe. This literature review discusses the effect of immunosuppressant drugs on Covid-19 patients to prevent cytokine storms, in relation to periodontal tissue health. A total of 25 sources were collected from various electronic search engines, and four articles were analysed using article synthesis tables. Long-term use of immunosuppressants will manifest in the oral cavity. It is concluded that patients with Covid-19 to prevent cytokine storms can be treated with the use of immunosuppressants, but their long-term use has an effect on periodontal tissue health.

Keywords: cytokine storm, Covid-19, immune system, immunosuppressant, periodontal

ABSTRAK

Sitokin merupakan protein kecil yang dilepaskan oleh banyak sel yang berbeda di dalam tubuh, termasuk dalam sistem kekebalan yang mengkoordinasikan respon tubuh untuk melawan infeksi dan memicu peradangan. Pada pasien Covid-19, badai sitokin menyerang jaringan paru-paru dan pembuluh darah. Kondisi itu menyebabkan kantung udara kecil di paru-paru akan dipenuhi cairan yang menyebabkan pasien sulit bernapas. Kajian pustaka ini membahas pengaruh obat-obatan imunosupresan pada penderita Covid-19 untuk mencegah badai sitokin, dalam hubungannya pada kesehatan jaringan periodontal. Sebanyak 25 sumber yang dikumpulkan dari berbagai mesin pencarian elektronik, dan empat artikel dianalisis menggunakan tabel sintesis. Penggunaan imunosupresan dalam jangka panjang akan bermanifestasi pada rongga mulut. Disimpulkan bahwa penderita Covid-19 untuk mencegah badai sitokin dapat dilakukan terapi dengan penggunaan imunosupresan, tetapi penggunaannya dalam jangka panjang memberikan efek pada kesehatan jaringan periodontal.

Keywords: badai sitokin, Covid-19, sistem imunitas, imunosupresan, periodontal

Received: 10 January 2024

Accepted: 1 May 2024

Published: 1 August 2024

PENDAHULUAN

Sistem imun tubuh adalah sistem pertahanan yang berperan dalam mengenal, menghancurkan serta memerlukan benda-benda asing atau sel abnormal yang berpotensi merugikan bagi tubuh. Sitokin adalah senyawa kimia yang menjadi sarana komunikasi antar sel-sel terkait dalam sistem imun, diantaranya yang banyak dikenal adalah interleukin, interferon, dan TNF.¹⁻³

Sitokin merupakan salah satu molekul protein yang berperan dalam pembentukan dan pengaturan sistem kekebalan tubuh, yang berperan dalam proses imunitas, inflamasi, dan hematopoiesis. Berdasarkan efeknya pada limfosit dan sel imun lainnya, sitokin dibagi menjadi dua, yaitu pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi berperan meningkatkan reaksi inflamasi dan memiliki sifat agelsik. Sitokin pro-inflamasi ini diproduksi pada fase awal infeksi, yang bertujuan untuk mengeliminasi patogen yang masuk ke dalam sel.^{3,4}

Penyakit coronavirus (Covid-19) adalah infeksi saluran napas akut parah yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Berdasarkan data dan statistik, dari seluruh penderita Covid, 80% akan mengalami gejala ringan, 15% akan mengalami gejala sedang-berat, dan 5% akan mengalami gejala sangat berat atau kritis. Pada penderita dengan gejala ringan atau sedang, durasi kerja sitokin akan berlangsung secara singkat. Sitokin normalnya akan otomatis berhenti bekerja apabila tubuh telah berhasil memerangi infeksi.^{5,6} Sayangnya, pada penderita bergejala

berat atau sangat berat, sitokin pada tubuh tidak dapat berhenti mengirimkan sinyal, sehingga sel-sel imunitas terus diproduksi dan bereaksi dengan berlebihan. Hal tersebut dapat diperparah bila penderita bergejala berat ini juga memiliki penyakit komorbid atau kondisi tertentu yang dapat mengakibatkan gangguan sistem imun. Inilah saat badai sitokin terjadi, dan paru-paru sebagai organ yang paling terdampak akan mengalami peradangan hebat, akibat upaya berlebihan dari sistem imun untuk membunuh virus. Pada fase lanjut infeksi dan memiliki sifat analgesik. Yang termasuk ke dalam sitokin anti-inflamasi di antaranya adalah IL-4 dan IL.^{7,8}

Suatu penelitian menyebutkan bahwa rongga mulut adalah kolam penting untuk semua patogen pernapasan, termasuk *Chlamydia pneumoniae*; dan individu yang menderita penyakit periodontal, tinggi peluangnya untuk mengembangkan pneumonia yang didapat di rumah sakit. Mekanisme yang berbeda telah menjelaskan kemampuan patogen yang ada di rongga mulut, memperburuk infeksi di paru-paru.⁸

Kajian pustaka ini membahas secara komprehensif, sejarah, teknik klinis, indikasi, kontraindikasi, komplikasi dan efek samping obatan imunosupresan pada penderita Covid-19 untuk mencegah badai sitokin hubungannya terhadap kesehatan jaringan periodontal.

TINJAUAN PUSTAKA

Sistem imun tubuh terdiri atas sel, jaringan, protein, dan organ. Beberapa komponen utama sistem imun yaitu

tu leukosit, imunoglobulin (Ig), sistem komplemen, sistem limfatik, timus, dan sumsum tulang belakang. Sistem imunitas dibagi tiga jenis yaitu imunitas alami (*innate*), buatan (*adaptive*), dan imunitas pasif. Sistem imun spesifik adalah suatu sistem yang mengenali suatu substansi asing yang masuk ke dalam tubuh dan dapat memacu perkembangan respon imun yang spesifik terhadap substansi tersebut. Anggota sistem imunitas nonspesifik tubuh kita ini ada kulit, membran mukosa, sel-sel fagosit, protein antimikroba, dan inflamasi. Kulit merupakan garis pertahanan pertama tubuh karenasusunansel epidermisnya yang sangat rapat, sehingga menyulitkan patogen masuk ke tubuh. Pada pertahanan tubuh spesifik, bakteri dan virus patogen dihadapi secara spesifik dengan peran antigen dan antibodi. Adapun sistem imun non-spesifik tidak membedakan jenis patogen apapun namun dapat mendeteksi kehadiran patogen.¹⁻³

Penyakit Covid-19 muncul di Wuhan, Hubei, Cina, dengan penyebaran global berikutnya.⁸⁻¹⁰ Meskipun penyakit tersebut menyebabkan gejala ringan pada banyak kasus, berkembang menjadi pneumonia berat dan kegagalan multi-organ, menyebabkan kematian dalam beberapa kasus, tergantung pada usia pasien dan adanya komorbiditas.³⁻⁵ Meskipun faktor risiko, seperti usia, jenis kelamin, dan komorbiditas meningkatkan risiko komplikasi dan kematian telah disorot, sebagian besar pasien tanpa faktor risiko yang teridentifikasi yang menderita efek samping dan komplikasi parah terkait Covid-19.^{11,12}

Dua kemungkinan mekanisme yang dapat menjelaskan hubungan antara periodontitis dan penyakit Covid-19 adalah (1) kontak langsung virus dengan jaringan periodontal, juga karena ekspresi ACE II dan CD147 yang tinggi, seperti telah disebutkan; dan atau (2) ekspresi berlebihan yang serupa dari beberapa sitokin, Covid-19, badai sitokin, dengan peningkatan kadar serum IL-1 beta, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, G-CSF, IFN-gamma, TNF alfa, MIP1A, MIP1B, MCP1 dan IP10.^{13,14}

Obat imunosupresif atau imunosupresan adalah golongan obat yang digunakan untuk menekan atau menurunkan sistem kekebalan tubuh.¹⁵ Golongan obat ini diberikan pada pasien yang menjalani transplantasi organ, misalnya ginjal atau hati, serta pasien yang mengalami kelainan imunitas termasuk penderita Covid-19. Terapi imunosupresan yang meliputi glukorkortikoid serta *disease modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) banyak digunakan pada pasien rematik autoimun. Pemilihan terapi disesuaikan dengan jenis penyakit, kondisi klinis pasien serta ada tidaknya penyakit komorbid.^{16,17}

Pada pasien autoimun, terapi imunosupresan memiliki peran penting untuk memodulasi respon imun yang berlebihan sehingga dapat menghambat perburukan penyakit, meningkatkan harapan hidup dan kualitas hidup pasien. Obat yang bekerja dengan memodulasi sistem imun, yaitu klorokuin dan hidroksiklorokuin telah digunakan sejak lama dalam tatalaksana penyakit autoimun dan juga telah digunakan untuk terapi Covid-19, sebelum akhirnya pada bulan November 2020, BPOM secara resmi menarik ijin darurat kedua obat tersebut untuk terapi

Covid-19. Hidroksiklorokuin masih boleh digunakan untuk terapi autoimun, sementara klorokuin tidak lagi; terkait efek samping pada gangguan irama jantung yang dapat berakibat fatal.^{17,18}

Sitokin memiliki peranan yang sangat besar dalam upaya memerangi patogen penyebab infeksi. Sayangnya, dalam kondisi tertentu, aksi dari sitokin dapat menjadi berlebihan dan tidak terkontrol; tidak hanya membunuh patogen penyebab infeksi, melainkan juga bisa menyebabkan peradangan dan kerusakan organ tubuh. Kondisi inilah yang disebut sebagai badai sitokin (*cytokine storm*). Fenomena badai sitokin ini memang dapat terjadi pada siapa saja, namun orang dengan penyakit komorbid, gangguan sistem imun, dan kelainan genetik tertentu lebih berisiko untuk mengalami badai sitokin. Badai sitokin ini dapat terjadi secara mendadak dan membuat perburukan kondisi penderita Covid-19 terjadi secara cepat. Oleh karena itu, penderita Covid harus mewaspada tanda bahaya yang mengindikasikan adanya badai sitokin, yaitu demam yang tiba-tiba atau memburuk setelah hari ke-5 infeksi, batuk atau sesak yang bertambah berat, dan penurunan saturasi yang terjadi secara konsisten dan bertahap. Pada penderita Covid, ketika virus pertama kali masuk ke dalam tubuh, leukosit akan merespon dengan memproduksi sitokin dan menggerakkan sitokin. Pada penderita dengan gejala ringan atau sedang, durasi kerja sitokin akan berlangsung secara singkat. Sitokin memang normalnya akan otomatis berhenti bekerja apabila tubuh telah berhasil memerangi infeksi. Sayangnya, pada penderita bergejala berat atau sangat berat, sitokin pada tubuhnya tidak dapat berhenti mengirimkan sinyal, sehingga sel-sel imunitas terus diproduksi dan bereaksi berlebih; hal tersebut dapat diperparah apabila penderita bergejala berat juga memiliki penyakit komorbid atau kondisi tertentu yang dapat mengakibatkan gangguan sistem imun. Inilah saat badai sitokin terjadi, dan paru-paru sebagai organ yang paling terdampak akan mengalami peradangan hebat, akibat usaha berlebihan dari sistem imun untuk membunuh virus tersebut menuju jaringan yang terinfeksi. Sitokin tersebut kemudian akan berikatan dengan reseptor sel yang terinfeksi, untuk memicu reaksi peradangan yang bertujuan untuk *membersihkan* sel dari virus dan membunuh virus tersebut.^{19,20}

Jaringan periodontal merupakan sistem fungsional jaringan yang mengelilingi gigi dan melekatkannya pada tulang rahang, sehingga mendukung gigi tidak terlepas dari soketnya.²⁰ Jaringan periodontal terdiri atas gingiva, tulang alveolar, ligamen periodontal, dan sementum.²⁰ Kondisi jaringan periodontal sehat adalah suatu kondisi sehat, tidak ada pendarahan, tidak ada karang gigi, dan tidak ada penurunan sulkus gingiva atau *pocket*.^{18,19} Periodontitis merupakan inflamasi pada jaringan periodontal karena bakteri sehingga terjadi kerusakan pada tulang alveolar. Bakteri utama penyebabnya adalah bakteri anaerob gram negatif yaitu *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, dan *Tannerella forsythensis*. Bakteri-bakteri tersebut akan menginviasi sulkus gingiva melalui *junct-*

ional epithelium. Lipopolisakarida pada bakteri akan berikatan dengan toll-like receptor (TLR) akan menginisiasi *gingival epithelial cell*, dan fibroblas menstimulasi respon inflamasi berupa PMN. Meningkatnya neutrofil menyebabkan IL-17 memproduksi CD4 dan Th17, dan menginisiasi terebentuknya sel B plasma dan *receptor activator nuclear kappa B ligand* (RANKL) yang menyebabkan kerusakan tulang alveolar yang akan menyebabkan terbentuknya poket periodontal.^{20,21}

METODE

Data dikumpulkan dengan mencari pustaka berupa artikel dengan kata kunci Covid-19 yang terpublikasi secara ilmiah dan tersedia secara online tahun 2019-2021.

PEMBAHASAN

Pada tabel 1, artikel pertama oleh Campisi, et al ditunjukkan bahwa salah satu hubungan antara periodontitis kronis dan COVID-19 dapat terjadi melalui dua jalur: hubungan langsung, melalui reseptor ACEII dan CD147 dan memberikan hasil peran kesehatan periodontal, terhadap keparahan penderita Covid-19.²²

Pada artikel oleh Siddharthan, et al, diidentifikasi bahwa kesehatan periodontal memiliki efek tidak langsung terhadap Covid-19. Menjaga kebersihan mulut yang tepat mengurangi kemungkinan terkena penyakit periodontal yang membantu menjaga kebersihan mulut yang tepat yang berdampak positif pada kesehatan umum.²³

Vaibhav Sahnia Shipra Gupta dalam artikelnya menjelaskan bahwa pandemi Covid-19 memiliki hasil yang merugikan terkait dengan pembentukan sitokin, yaitu 1)

badi, banyak komponen yang umum dengan profil ekspresi sitokin periodontitis memperkuat metodenya dengan; 2) bukti yang menunjukkan kemungkinan jalur biologis yang membuktikan hubungan dua arah antara penyakit periodontal dan Covid-19; 3) melakukan rancangan studi observasi agar lebih memahami fenomena disregulasi imun, di era pandemi.

Komunikasi mengeksplorasi hubungan antara Covid-19 dan penyakit periodontal melalui sitokinya sedangkan oleh Gisele Maria Campos Fabri, koneksi untuk membentuk dasar translasi untuk merekomendasikan pemeliharaan kebersihan mulut di era Covid dan untuk pasien bendera merah dengan periodontitis memiliki peningkatan risiko menunjukkan hasil buruk terkait Covid.²⁴

Pemberian vaksin covid juga memiliki peranan penting dalam pencegahan badi sitokin. Vaksin covid memang tidak membuat kebal dari infeksi Covid, namun, vaksin covid dapat menurunkan kemungkinan untuk mengalami gejala berat apabila terinfeksi. Dengan menurunya kemungkinan untuk mengalami gejala berat, kemungkinan untuk mengalami peradangan berat dan badi sitokin pun juga akan turut mengalami penurunan. Hal yang tak kalah penting dari metode pencegahan di atas adalah tindakan pemantauan yang intensif dan berkelanjutan pada penderita Covid. Harus diingat bahwa badi sitokin terjadi karena proses peradangan pada tubuh masih terus berlangsung setelah proses infeksi selesai. Seperti halnya pada penyakit periodontal, pada Covid-19, respons imun penjamu tampak sentral untuk menggambarkan perjalanan penyakit. Namun, tingkat keparahan dan hasil Covid-19 mungkin terkait dengan produksi sitokin.

Tabel 1 Sintesis artikel

No Penulis	Judul	Metode	Hasil
1. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L (2021)	Covid-19 & periodontitis: merenungkan hubungannya	Hubungan antara periodontitis kronis & Covid-19 dapat terjadi melalui 2 jalur: hubungan langsung, melalui reseptor ACEII & CD147	Telah ditemukan peran kesehatan periodontal, terhadap keparahan penderita Covid-19
2. Siddharthan S, Nyi Nyi Naing, Wan-Arfah N (2020)	Penyakit periodontal & Covid-19	Berbagai informasi dari internet, PubMed, Medline, Web of Science, Science Direct, Scopus, Google Scholar & ide telah diidentifikasi & dimodifikasi berdasarkan penelitian ini untuk menjadikannya otentik	Kesehatan periodontal memiliki efek tidak langsung terhadap Covid-19. Menjaga kebersihan mulut yang tepat mengurangi kemungkinan terkena penyakit periodontal, menjaga kebersihan mulut yang tepat yang berdampak positif pada kesehatan umum.
3. Vaibhav Sahnia Shipra Gupta (2020)	Covid-19 & Periodontitis: The cytokine connection	Kedua penulis berkontribusi sama pada konseptualisasi, desain dan review manuskrip	Pandemi Covid-19 merugikan terkait dengan pembentukan badi sitokin, banyak komponen yang umum dengan profil ekspresi sitokin periodontitis. Mengeksplorasi hubungan antara Covid-19 dan penyakit periodontal melalui sitokinya koneksi untuk membentuk dasar translasi untuk merekomendasikan pemeliharaan kebersihan mulut di era Covid & untuk pasien bendera merah dengan periodontitis memiliki peningkatan risiko menunjukkan hasil buruk terkait Covid
4. Gisele Maria Campos Fabri (2020)	Potential link between Covid-19 and periodontitis: cytokine storm, immunosuppression, and dysbiosis	<ul style="list-style-type: none"> • Kemungkinan jalur biologis yang membuktikan hubungan 2 arah antara penyakit periodontal & Covid-19 • Rancangan studi observasi agar lebih memahami fenomena disregulasi imun, di era pandemi 	Studi eksperimental menunjukkan bahwa pra-pajanan sel epitel saluran napas ke bakteri memperburuk pelepasan sitokin proinflamasi sebagai respons terhadap infeksi virus berikutnya dan juga mendorong pertumbuhan biofilm pada sel epitel saluran napas, menunjukkan interaksi mikroba pada peradangan paru dengan efek pleiotropik.

kin proinflamasi yang berlebihan badai sitokin yang menaruh ke sindrom gangguan pernapasan akut. Dalam pengertian ini, masuk akal untuk merenungkan kemungkinan efek penjumlahan yang menghasilkan fenotipe hipoinflamasi yang dapat memperburuk prognosis. Periodontitis dapat menyebabkan inflamasi sistemik yang merugikan dan bakteremia yang dapat berdampak pada keparahan penyakit sistemik. Dengan demikian, penting

untuk mempelajari perkembangan Covid-19 pada pasien periodontal, dan juga perubahan periodontal oleh disregulasi imun pada pasien Covid-19.²⁵⁻²⁸

Disimpulkan bahwa pada penderita Covid-19 untuk mencegah badai sitokin dapat dilakukan terapi dengan penggunaan obat-obatan imunosupresan dalam jangka panjang yang memberikan efek pada kesehatan jaringan periodontal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2020;10(2):102–8.
2. Bratawidjaya KG. Imunologi dasar, Edisi ke-10. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012
3. Kresno SB. Imunologi diagnosis dan prosedur laboratorium. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011
4. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharma Nutrition* 2020; 12.
5. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science* 2020; 369(6508): 1210-20
6. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J. Clinical and histological characterization of vesicular Covid-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital [e-pub ahead of print]. *Clin Exp Dermatol* 2020
7. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A. Chilblain-like lesions in children following suspected Covid-19 infection. 2020
8. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. has created a Covid-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus Covid-research that is available on the Covid-19 resource centre. Elsevier 2020.p.19–21
9. Aquino-Martinez R, Hernández-Vigueras S. Severe Covid-19 Lung infection in older people and periodontitis. *J Clin Med* 2021;10(2):279.
10. Kemenkes. Petunjuk Teknis Penggunaan Alat Perlindungan Diri (APD) dalam Menghadapi Wabah COVID-19.2020
11. Susilo A. Coronavirus disease 2019: tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 2020; 7(1):45-67.
12. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 2020;536-44.
13. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (Covid-19): A Chinese Perspective. *Journal of Medical Virology* 2020; 639-44.
14. Calder PC. Nutrition, immunity and Covid19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;3(1):74–92.
15. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E. Systemic immunosuppressive therapy for 466 eye diseases cohort study research group. Risk factors for loss of visual acuity 467 among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Ophthalmology* 2013; 120:186
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2
17. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine* 2018;101:14-8.
18. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. Covid-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* 2020;27:1451-4.
19. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology* 2020; 92:441-7.
20. Caranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. Carranza's clinical periodontology, 11th ed. China: Saunders Elsevier; 2012.
21. Molon RS, Rossa C, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20
22. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. Covid-19 dan periodontitis: merenungkan kemungkinan hubungan. 2021
23. Siddharthan S, Nyi Nyi Naing, Wan-Arfah N. Penyakit periodontal dan Covid-19. 2020
24. Shipra Gupta VS. Covid-19 & periodontitis: the cytokine connection. 2020
25. Fabri FMC. Potential link between Covid-19 and periodontitis: cytokine storm, immunosuppression, and dysbiosis. 2020
26. 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. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(4):769-71
27. Rathi M, Jeloka T, Prasad N, Bansal S, Agarwal SK, Bhalla AK, et al. Chronic kidney disease and hypertension with reference to Covid-19. *Indian J Nephrol* 2020;30(3):155–7
28. Bertolini M, Pita A, Koo S, Cardenas A, Meethil A. Periodontal disease in the covid-19 era: Potential reservoir and increased risk for sars-cov-2. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada* 2020;20:1–5.