

Bölüm 6

SARS-CoV-2 ve *M. TUBERCULOSIS* PATOGENEZİ VE KOENFEKSİYONU

Didem ÖZGÜR¹

GİRİŞ

Koronavirüs (CoV)'ler; insanlar, amfibiler ve kuşlar gibi memelilerde solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olan pozitif tek sarmallı RNA virüsü olup, Coronaviridae familyasından Orthocoronavirinae alt familyasının önemli üyeleridir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, insan hastalıklarına neden olan CoV'ları; α -CoV, β -CoV, γ -CoV ve Δ -CoV olmak üzere dört önemli cinste sınıflandırmıştır. Tanımlanan yedi insan CoV (HCoV)'lar; HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC-43, HCoV-HKU-1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin tümü insanlarda solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır. β -CoV'larının ortaya çıkışı (2002'de SARS-CoV ve 2012'de MERS-CoV), zoonotik yollarla insanlarda yeni patojenik CoV'ların ortaya çıkma olasılığını göstermiştir (1,2). Patojenik CoV'lar arasında yer alan SARS-CoV-2, ilk olarak 2019'un sonlarında Çin'in Wuhan kentinde bildirilen, ciddi küresel halk sağlığı sorunlarına ve önemli ekonomik kayıplara neden olan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'un etiyolojik ajanıdır (3-5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 raporuna göre, dünya çapında 246.53 milyondan fazla COVID-19 vakası olduğu ve 49.97 milyon ölümün bu hastalıkla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (6).

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*)'in neden olduğu tüberküloz (TB); tarih öncesi çağlardan beri halk sağlığı için tehdit olmakla birlikte, günümüzde dünyada insan ölümlerinin ilk 10 nedeninden biri arasında yer almaktadır ve COVID-19'dan sonra ikinci önde gelen enfeksiyondur (7,8). DSÖ 2021 raporuna göre TB ile enfekte olan on kişiden dokuzu, Hindistan, Çin, Endonezya, Filipinler, Pakistan, Nijerya dahil olmak üzere en yüksek TB yüküne sahip 30 ülkeye aittir (8). 200'den fazla ülkeden elde edilen DSÖ verileri, TB'den ölen insan sayısının 1,4 milyondan 1,5 milyona (2019-2020) çıktığını göstermektedir. Artan küresel ölüm hızının yanı sıra, yeni tanı konmuş TB vakalarının sayısında

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD dido-ozgur@hotmail.com

aynı dönemde 7,1 milyondan 5,8 milyona düşerek 2012'ye göre %18'lik bir azalış görülmüştür. TB her yaştan erkek ve kadını etkilemektedir. 2020'deki tüm TB vakalarının yaklaşık %56'sını oluşturan yetişkin erkekler en büyük yükü taşıırken, kadınlar ve çocukların sırasıyla %33 ve %11'ini oluşturduğu tespit edilmiştir (7).

Kronik solunum yolu, metabolik veya kardiyovasküler hastalıkları olan kişiler şiddetli COVID-19 enfeksiyonu açısından daha yüksek risk taşımaktadır (9, 10). COVID-19 belirti ve semptomları, TB ve diğer influenza enfeksiyonlarına benzemektedir. Bu nedenle diğer virüsler (11), bakteriler ve mantarlar (12, 13) ile SARS-CoV-2 koenfeksiyonu; COVID-19'un önlenmesini, teşhisini ve kontrol stratejilerini genellikle engellemektedir. Hem COVID-19 hem de TB; insan solunum yollarını, özellikle de akciğerleri hedef almakta ve enfekte bir kişiden sağlıklı bir kişiye aerosol damlacıkları yoluyla bulaşmaktadır. TB ile koenfekte olan COVID-19 hastalarının (COVID-19-TB) tek bir patojenden daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu görülmüştür (7, 13). *M. tuberculosis*, koenfeksiyon durumunda HIV gibi diğer patojenlerle etkileşime girerek konağın savunmasını bozmaktadır. Fakat, SARS-CoV-2 ve *M. tuberculosis* arasındaki sinerjizm henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle, COVID-19-TB koenfeksiyonunun sinerjisinin ve patogenezinin kapsamlı bir şekilde araştırılması büyük bir klinik öneme sahiptir (6, 7, 9). COVID-19-TB koenfeksiyonu üzerine az sayıda klinik çalışma yapılmıştır (13-15) ve bazı yayınlanmış vaka raporlarının ve kohort çalışmalarının ciddi kısıtlamaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların; örneklem büyüklükleri küçüktür ve çoğu iyi tanımlanmamış klinik özelliklere sahip düşük TB yükü olan ülkelerde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca diyabet, hipertansiyon, obezite gibi komorbiditelerin etkisi anlaşılamamıştır ve TB'nin COVID-19 teşhisinden önce mi yoksa sonra mı bulunduğu doğrulanmasında zorluklar yaşanmıştır. Bu kısıtlamalara rağmen, çalışmalar aktif TB'nin bir hastayı ciddi COVID-19'a karşı daha duyarlı hale getirdiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, çeşitli sosyal koşulların, hastalık geçişinin, komorbiditelerin ve sağlık hizmetlerine sınırlı erişimin, TB hastalarının COVID-19 koenfeksiyonuna yönelik prognozunu etkilemektedir.

Bu bölümde; SARS-CoV-2 ve *M. tuberculosis* konak hücre reseptörlerinin, patogenezin, SARS-CoV-2 ile *M. tuberculosis* koenfeksiyonunu birbirine bağlayan patolojik yolların ve COVID-19'un TB hastaları üzerindeki etkisinin açıklanması amaçlanmıştır.

SARS-CoV-2 ve *M. tuberculosis* Konak Hücre Reseptörleri ve Patogenezi

SARS-CoV-2 ACE2, SARS-CoV-2 ACE2'ye Yardımcı ve Alternatif Reseptörler ve Patogenezi

SARS-CoV-2 spike (S) proteini, viral bağlanmaya ve konak hücre sitoplazmasına girişe yardımcı olan S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. S1 alt birimi, reseptör bağlama alanına sahiptir (16, 17) ve hedef hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) bağlanmakta ve klatrin aracılı endositoz yoluyla hücreye girmektedir (16–20). İnsan ACE2'sini eksprese eden duyarlı hücre hatlarının (17,21) ve transgenik farelerin (22) enfeksiyonu, insan hücrelerindeki ACE2 proteininin öncelikle bir CoV reseptörü olarak hareket ettiğini göstermiştir. Birçok araştırmacı tarafından bu bulgu doğrulanmış ve ACE2'den yoksun Vero-E6'nın; SARS-CoV-2 enfeksiyonunu (23), Huh-7 (hepatosit hücre dizisi)'yi (23, 24), Caco-2 (ölümsüz insan hücre dizisi)'yi (25) ve Calu-3 (pulmoner kanserli hücre dizisi)'ü (26, 27) inhibe ettiğini bildirilmiştir. Öte yandan SARS-CoV-2, ACE2 eksikliği olan hücreleri enfekte edebilmekte (28) ve bu enfeksiyonun nedeni S proteinindeki mutasyonlardan kaynaklanabilmektedir (29). ACE2; metalloprotein domain 17 (ADAM17) tarafından bölündükten sonra hücre zarına bağlı ve çözünür olmak üzere iki biçimde bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre çözünür haldeki ACE2, enfeksiyonu teşvik etmek için SARS-CoV-2 S ve vazopressin proteinleri ile bir kompleks oluşturmaktadır (30). SARS-CoV-2, solunum yolu epitel ve alveolar hücreleri (31) enfekte etmekte ve ardından akciğerlerde tip-2 pnömositlerde (32), makrofajlarda (33), bağırsaklarda, kalpte, böbreklerde, kanda, karaciğerde ve beyinde (16) çoğalmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu, ACE2 geninin interferon (IFN) üretimini teşvik etmesi nedeniyle ACE2 ekspresyonunun (üç kat) solunum yolu epitel hücrelerinde arttığı görülmüştür (34). ACE2 eksprese eden solunum yolu epitel hücrelerinde SARS-CoV-2 mRNA'nın keşfedilmesine rağmen (34, 35), SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ACE2 ekspresyonu arasındaki korelasyonun olduğunu göstermek için viral patogenezi mekanizmasını ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. SARS-CoV-2 birden fazla organa zarar verdiği için dolayı, diğer konağın hücre faktörlerinin de virüs replikasyonuna ve bulaşmasına yardımcı olması mümkündür. Birkaç SARS-CoV-2 reseptörü, virüsün konak hücre sitoplazmasına girmesine izin veren kofaktörler olarak hareket etmektedir. Örneğin, konak hücre yüzeyinde eksprese edilen heparan-sülfat polisakkarit, SARS-CoV-2 S proteinine bağlanmaktadır (36, 37). Bu durum heparan-sülfat tükenmesinin, SARS CoV-2 bağlanmasını ve enfeksiyonunu azaltabileceğini göstermektedir (37). Diğer influ-

enza virüsleri gibi, SARS-CoV-2 de konak yüzeyine bağlanmak için heparan-sülfatı kullanabilir, giriş ve patogenez için diğer konak hücre reseptörleri ile viral etkileşimleri artırabilmektedir (38). Gelecekteki araştırmalarda, SARS-CoV-2'nin konak hücredeki heparan-sülfata bağlanmak için doğal bir viral yeteneğinin olup olmadığı belirlenmelidir. Heparan sülfata ek olarak, çöpçü reseptör sınıf B tip 1, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'in alımını kolaylaştıran başka bir konak hücre reseptürüdür. Kantılara göre, SARS-CoV-2 S proteininin S1 alt birimi, konak HDL'sine afinite göstermektedir. Hücrelerde artan HDL, viral bağlanmayı ve infiltrasyonu artırmaktadır (39). Artan HDL seviyeleri, SCARB1 geninin (çöpçü reseptör sınıf B tip 1'i kodlayan) aşırı eksprese edilmesine ve bu da ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonuna neden olabilmektedir. Bunun tersine SCARB1 geninin ekspresyonundaki azalış, enfeksiyonda düşüşü ve bu da çöpçü reseptör sınıf B tip 1'in HDL'ye bağlı SARS-CoV-2'nin hücre alımını kolaylaştırdığını göstermiştir.

SARS-CoV-2'nin, S1 ve S2 alanlarında benzersiz bir furin bölünme bölgesinin varlığı nedeniyle SARS-CoV'dan (40) ayrıldığı doğrulanmıştır. Yapılan iki ayrı çalışma (41, 42), S1/S2 C terminalindeki polibazik motifin, SARS-CoV-2 patogenezini desteklemek için doğrudan nöropilin-1 reseptörüne bağlandığını göstermiştir. Çöpçü reseptör sınıf B tip 1 ve nöropilin-1 reseptörlerinin; konak hücre sitoplazmasına viral girişi teşvik etmek için ACE2'yi aşırı eksprese edebileceği bildirilmiştir (39, 41, 42). Bu da çöpçü reseptör sınıf B tip 1 ve nöropilin-1'in, SARS-CoV-2'nin bağlanmasını ve ACE2 reseptörleri yoluyla penetrasyonunu artıran kofaktörler olarak hareket ettiğini düşündürmektedir. ACE2'nin yokluğunda da diğer birkaç potansiyel aday reseptör, SARS-CoV-2'nin bağlanmasına ve konak hücrelere penetre olmasına izin vermektedir. Bir çalışmada; tirozin protein kinaz (30), düşük yoğunluklu lipoprotein ve C tipi lektin reseptörleri (CLR) (43) gibi reseptörlerin, SARS-CoV-2 S proteinine güçlü afinite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu konak reseptörlerinin tüketilmesi enfeksiyonu azaltabilirken, bu proteinlerin ACE2 knock-out hücre dizilerinde aşırı ekspresyonu SARS-CoV-2 enfeksiyonunu indükleyerek, bu hücre reseptörlerin ve ACE2'nin benzer bir işleve sahip olduğunu göstermektedir. CD147 veya EMMPRIN olarak da bilinen Basigin (BSG), SARS-CoV-2'nin bağlanması ve penetrasyonu için insan hücre yüzeyinde yaygın olarak eksprese edilen alternatif bir varsayılan hücre reseptördür (44), ancak bu bulgu doğrulanmamıştır (45). Bir çalışma, farelerde insan BSG ekspresyonunun şiddetli COVID-19 enfeksiyonuna izin verdiğini, çünkü SARS-CoV-2'nin fareleri ACE2 (21) yoluyla enfekte etmediğini ve BSG'nin ACE2'ye bir alternatif olabileceğini bildirmiştir.

***M. tuberculosis* TLR'ler, NLR'ler, CLR'ler ve Çöpçü Reseptörler ve Patogenezi**

M. tuberculosis, SARS-CoV-2 gibi konak kalıp tanıma reseptörlerini (PRR), kompleman reseptörlerini (CR), toll-like reseptörlerini (TLR), CD14 reseptörlerini, dendritik hücreye özgü ICAM-3 kapıcı non-integrin-1'i (DC-SIGN), Fcγ reseptörlerini, mannoz reseptörlerini ve çöpçü reseptörlerini (46, 47) kullanarak epitelyal tip-2 pnömositleri ve alveolar makrofajları (46, 48) istila etmekte ve çoğalmaktadır. *M. tuberculosis* yok edilmek üzere lizozomlara transfer edilmeden önce alveolar makrofajlarda fagosite edilmektedir (46, 48, 49). Mikobakteriler, lipidden zengin hücre duvarının varlığı nedeniyle aside dirençli basiller olarak sınıflandırılmıştır. Patojenlerin fiziksel özellikleri ve konağa ait faktörler mikobakteriyel patogenezi önemli ölçüde etkilemektedir (46, 50). Birçok immünolojik özellik, lipoarabinomannan ve mikolik asit içeren mikobakteriyel hücre duvarındaki glikolipid tabakaya atfedilmektedir (50-52). *M. tuberculosis*, sürfaktan proteinleri, Fcγ reseptörleri, CR'ler, CD14 reseptörleri ve makrofaj mannoz reseptörleri (49) dahil olmak üzere konak yüzey reseptörlerine bağlamak için çeşitli yüzey moleküllerini (50-52) kullanmaktadır. Birkaç Fcγ reseptörü; immünooglobulin-G ile opsonize edilmiş *M. tuberculosis*' e bağlanıp, bakterilerin konak hücreye girmesine izin vererek fagozom-lizozom füzyonunu ve reaktif oksijen ara ürünlerini teşvik etmektedir (53, 54). *M. tuberculosis*, çeşitli reseptörleri aracılığıyla makrofajlarla iletişim kurmaktadır. Makrofajların *M. tuberculosis* reseptörlerine yanıtları in vivo olarak tam olarak anlaşılammıştır, ancak in vitro çalışmalar spesifik reseptörlerin makrofaj yanıtlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Örneğin, Fcγ reseptör bağlanması, reaktif oksijen ara ürünleri ve fagozom-lizozom füzyonu teşvik ederken, CR3 veya mannoz reseptörü yoluyla bağlanan *M. tuberculosis* ise solunum patlamasını inhibe etmekte ve endozomla neredeyse aynı olan fagozom olgunlaşmasını önlemektedir. Bu da mikobakterilerin birkaç reseptör yoluyla hedef hücre sitoplazması ile etkileşebileceğini ve nüfuz edebileceğini göstermektedir (55). *M. tuberculosis* inhale edildikten sonra bakteri alternatif yolu aktive etmektedir. Alveol içindeki CR3 tarafından opsonize edilmekte ve alveolar makrofaj CR1 veya CR3 proteini ile fagositozu arttırmaktadır (56, 57). Çalışmalar *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş CR3 eksikliği olan farelerin, benzer bakteri yükü, granülom oluşumu, hayatta kalma oranı (58, 59) ve CR3 fazlalığı gösterdiğini ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada kolesterolün; mikobakterilerin alveolar makrofajlara girişi için gerekli olduğunu, kolesterolü tüketen hücrelerin bakteriyel enfeksiyonu inhibe ettiğini, bu da kolesterolün muhtemelen fagozomla ilişkili triptofan-aspar-

tat proteinlerine aracılık ettiğini ve fagozomun fagolizozoma olgunlaşmasını engellediğini göstermiştir (54, 60).

TLR'ler, CLR'ler, NOD benzeri reseptörler (NLR), çöpçü reseptörler (MARCO, CD36 ve MSR1 gibi), aril hidrokarbon reseptörleri, CD14 ve AIM2 benzeri reseptörler dahil olmak üzere konak yüzey PRR'leri, fagositoz sırasında *M. tuberculosis*-patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanımaktadır. (61). Konak hücre yüzeyinde TLR'leri olan mikobakteriyel PAMP'lar üzerinde pek çok araştırma yapılmıştır. TB hastalarında TLR'ler; MYD88, Toll/IL-1 reseptör (TIR) ve TIR alan içeren adaptör indükleyici interferon (TRIF)'un alınmasından sorumludur. Bakteriyel yüzey antijenlerinin, özellikle LPS tabakasının tanınmasına yardımcı olan TLR'ler, endozomda (TLR3, TLR9, TLR7, TLR8) veya yüzeyde (TLR1, TLR6, TLR2, TLR5, TLR4, TLR10) lokalize olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (62). Enfeksiyonun ardından TLR; NF-kB, MAPK, PI3K ve Akt gibi sinyal yollarını aktive etmek için farklı adaptör molekülleri kullanmaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinleri ve tip-1 IFN'yi indüklemektedir. TLR ekspresyonu ve aktivasyonu, TB hastalarında immün yanıtın göstergeleridir (63). Yapılan bir çalışmada, MYD88 sinyal adaptör molekülünden yoksun farelerin, *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı son derece savunmasız olduğunu görülmüştür. Bu da MYD88'in *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı önemini göstermektedir (64). Başka bir çalışmada, TLR2 eksikliği olan farelerin *M. tuberculosis* enfeksiyonundan sonra defektif granülom oluşumu gösterdiği ve enfeksiyona karşı vahşi tip farelerden çok daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. TLR2 genetik polimorfizmi olan kişilerin akciğer TB'sine (65); TLR4, TLR7 ve TLR8 genetik polimorfizmi olan kişilerin TB'ye daha duyarlı (66) olduğu görülmüştür. Bu, fagozom-lizozom füzyonunun bloke edildiğini ve zayıf bir bağışıklık yanıtına ek olarak fagositozu arttırdığını göstermektedir (67). TLR9 ekspresyonu olmayan farelerin, *M. tuberculosis* enfeksiyonundan kısa süre sonra öldüğü tespit edilmiştir (68). Bunun tersine bir çalışmada, TB hastalarında makrofaj aktivasyonu için yalnızca MYD88'in anahtar faktör olduğu bulmuştur. Ayrıca *M. tuberculosis* enfeksiyonu sırasında TLR veya kaspaz-1 kullanılarak sitokinlerin üretilebileceği görülmüştür (69). *M. tuberculosis*, konak hücrede TLR'yi tanımak için çeşitli lipoproteinleri eksprese etmektedir. Örneğin, lipoprotein lpqH TLR2'yi tanıırken (70), TLR3 TB hastalarında PI3K/AKT sinyal yolu aracılığıyla IL10 yanıtını desteklemektedir (71). *M. tuberculosis*'in lösine duyarlı düzenleyici proteini; TLR2 aracılı PI3K/AKT yolunun düzenlenmesinde, inflamatuvar sitokin üretimi inhibisyonunda ve makrofaj antijen sunumunu deregülasyonunda rol oynamaktadır (72). Daha önce *M. tuberculosis* tarafından salgılanan Mce3E ve PtpA proteinlerinin, TLR sinyalini modüle etmek için MAPK ve NF-kB yolları-

nı hedeflediği keşfedilmiştir (73, 74). Makrofaj içindeki mikobakteriyel fagositoz, mikobakteriyel patogeneizde yer alması muhtemel olan ERK ve MAPK sinyal yollarını aktive ederek de desteklenmiştir (75). *M. tuberculosis* reseptörleri ile TLR'yi aktive eden sinyal yollarının potansiyel moleküler etkileşimlerini araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. TLR'lerin yanı sıra NOD1, NLRC4, NOD2 ve NLRP3 gibi hücre içi NLR'ler, bakteriyel bileşenleri tanı ve patojenlere karşı inflamatuvar yolları aktive etmektedir (76). Yanıt olarak, *M. tuberculosis* bir ESAT-6 sistem-1 (ESX-1) ile ilişkili yol yoluyla fagozomlardan kaçabilir (77). Buna karşılık, bir çalışma NOD2 eksikliği olan farelerin *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı duyarlılığının arttığı bulmuştur (78). Aynı zamanda, mikobakteriyel hücre duvarından üretilen muramil-dipeptid ile alveolar makrofajlarda NOD2'nin aktivasyonu, otofajiye bağlı polipeptidlerin otofagozomda bakteri hareketini önlemektedir, bu da otofajide PRR'nin önemini göstermektedir (79). Başka bir çalışmada, Afrika kökenli Amerikalı insanlarda üç tane NOD2 gen polimorfizminin TB duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). Ayrıca NOD2 tek nükleotid polimorfizminin TB'ye karşı artan duyarlılık gösterdiği de bildirilmiştir (81). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, *M. tuberculosis* enfeksiyonu sırasında diğer NLR'lerin, özellikle NLRP3 inflamatuvarının rolleri araştırılmıştır. *M. tuberculosis* ESAT-6 sistemi makrofajlarda NLRP3 inflamasyonunu aktive ederek IL1-b ve piroptoz üretimine neden olmaktadır (82). NLRP3 geni, bir adaptör protein ve kaspaz-1; farelerde *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı oluşan bağışıklık yanıtına aracılık etmektedir. NLRP3, kaspaz-1 ve PYCARD varlığında *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş makrofajlarda IL1-b'nin indüklendiği ve IL1-b üretiminin fareleri in vitro olarak *M. tuberculosis*'e daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (83). *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı yeni NLR'lerin önleyici rolünün keşfedilmesine rağmen, NLR'nin indüklediği sinyal yollarını keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca *M. tuberculosis* efektörlerinin, sinyal yollarını düzenlemek için NLR alanları (PYD alanı) ile etkileşime girip girmediği bilinmemektedir. İleride yapılacak çalışmalarda, TB hastalarında NLR sinyal yollarını kontrol edilmesinde konak hücrelerdeki altta yatan potansiyel düzenleyici mekanizmaları araştırmak etkili olacaktır. CLR'ler filogenetik ve yapısal olarak; kollektinler, endositik, selektin reseptörleri, proteoglikanlar ve fagositik reseptörler dahil olmak üzere 17 grupta sınıflandırılmıştır. Tanımlanan CLR'ler arasında mannoz reseptörü, makrofaj-indüklenebilir C tip lektin (Mincle), DC-SIGN, dektin-1-3/makrofaj, dendritik hücre immün reseptörü (DCIR) ve kollektin CL-L1, CL-K1 mikobakteriyel invazyon için kritik faktörlerdir. Önemli immun regülatörler, *M. tuberculosis* karbonhidratlarına, lipidlerine veya proteinlerine bağlanan CLR'ler-

dir. Ek olarak CLR'ler, alveolar makrofajlar tarafından mikobakteriyel fagositozu teşvik etmenin yanı sıra TB hastalarında önemli immün modülatörlerdir ve *M. tuberculosis* mannoz başlıklı lipoarabinomannan (ManLAM)'ı ve kord faktörlerini doğrudan tanımaktadır (84). DC-SIGN'ı hedefleyen mikobakteriler, hücre içi sinyaller ile dendritik hücrelerden IL10 üretimini uyararak enfeksiyon sırasında konak bağışık yanıtını baskılamaktadır (85). Mikobakterilerin lipidden zengin hücre duvarı bileşenleri olan trehaloz 6, 6'-dimikolat ve kord faktörü, insanlarda makrofaj ile indüklenebilir bir CLR görevi görmektedir (86). Kanıtlar, Dectin1 ve TLR2'nin mikobakterilere karşı proinflamatuvar makrofajları düzenleyebildiğini göstermektedir (87). Başka bir çalışmada Dectin1'in, farelerde *M. tuberculosis* duyarlılığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (88). Buna karşılık Dectin2, enfeksiyonu önlemek için *M. tuberculosis* ManLAM için bir reseptör görevi görmektedir (89). Şaşırtıcı bir şekilde, Dectin-3, Mincle ekspresyonunu uyararak *M. tuberculosis*'e karşı Mincle aracılı immün yanıtı güçlendirmektedir. Bu nedenle konak bağışıklık yanıtı için hem Dectin-3 hem de Mincle gereklidir (90,91). Ek olarak Dectin-2 ve DCIR, dendritik hücrelerde IFN-1 sinyalini sürdürerek *M. tuberculosis*'e karşı bağışıklık yanıtını modüle etmektedir (92). *M. tuberculosis* kaynaklı doğal bağışıklığı anlamak için *M. tuberculosis* bileşenlerini tanıyan insan CLR'leri ve bunların diğer bağışıklık hücreleriyle etkileşimleri hakkında daha fazla araştırmamaya ihtiyaç vardır.

SARS-CoV-2 Pandemisinin Tüberküloz Hastaları Üzerindeki Etkisi

Küresel TB raporuna göre, bazı ülkelerde COVID-19-TB koenfeksiyonu bildirilmiştir (13, 93, 94). Hem pulmoner hem de ekstrapulmoner TB hastalarının COVID-19 ile koenfekte olduğu tespit edilmiştir (13, 95). Dokuz farklı ülkede yapılan sekiz çalışma, İtalya'nın en yüksek (%51) aktif vakaya sahip olduğunu göstermektedir (96). Koenfeksiyon bildiren ülkeler Belçika, İspanya, Brezilya, Singapur, Fransa, İsviçre, İtalya, Hindistan, Rusya ve Çin olurken son zamanlardaki COVID-19 artışı nedeniyle tüm ırklardan, yaş gruplarından ve farklı cinsiyetten insanlarda COVID-19-TB enfeksiyonları beklenmektedir. Klinik kanıtlara göre ise COVID-19, TB ile birlikte veya TB olmadan, TB'den önce, sonra veya TB ile eşzamanlı olarak ortaya çıkabilmektedir (97). Araştırmalar COVID-19-TB koenfeksiyonunun göçmenlerde ve özellikle erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermektedir (94, 98). Son derece bulaşıcı hastalıklar olan COVID-19 ve TB tek başına bile birçok insanı enfekte ederken koenfeksiyonu ciddi boyutlara ulaşabilmektedir (99). Örneğin tek bir COVID-19 hastası sadece beş günde yaklaşık 2,5 kişiye hastalığı bulaştırırken, aktif bir akciğer TB hastası yılda 15 kişiye bulaştırabilmektedir. Bu durum TB'nin, COVID-19'dan daha uzun inkübasyon süresine

sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir (100). COVID-19-TB hastalarında bildirilen predispozan faktörler, COVID-19 olmayan TB hastalarındakilerle karşılaştırıldığında dikkat çekici veriler göze çarpmaktadır. Diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve sigara kullanımı COVID-19-TB enfeksiyonlarına eşlik eden hastalıklar olarak belirtilmektedir (13). Örneğin, COVID-19-TB hastalarının %41'inin sigara içtiği, %31'inin işsiz olduğu ve %20'sinin alkol kullanım öyküsü bulunduğu gösterilmiştir (94, 98). TB hastalarında COVID-19, özellikle Hindistan, Vietnam gibi yüksek TB yükü olan ülkelerde (101), yüksek COVID-19 nedeniyle sağlık sisteminde yıkıma varan değişimlerin yaşandığı Brezilya ve Arjantin gibi ülkelere bile daha yüksek bulunmuştur (102). Bu duruma benzer bir şekilde, herhangi bir ülkedeki COVID-19-TB vakaları, kişilerin sosyoekonomik durumuna ve hastalık önleyici tedbirlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Ayrıca yaş, yetersiz beslenme gibi COVID-19-TB risk faktörleri ve solunum bozuklukları, diyabet vb. komorbiditeler de vakaların artışıdaki kriterler olarak tanımlanmıştır (97). Çalışmalar önceden klinik komplikasyonları olan veya olmayan, daha önce TB veya akciğer hasarı öyküsü olan yaşlı ve genç kişilerin COVID-19 enfeksiyonu riski altında olduğunu ortaya koymuştur (103). Klinik bir araştırma sonucuna göre, COVID-19-TB hastalarında benzer bir düzensiz immünolojik yanıt gözlemlenmiştir. Bu durum, koenfeksiyonun hastalığın kötüleşmesi için ikili bir risk oluşturduğu kanaatine yol açmıştır (103). Ayrıca hijyenden uzak günlük rutin, aşırı kalabalık ve ayrıca diğer otoimmün hastalıklar her iki hastalığın gelişimi için de risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (104, 105). Patojen yayılım modeli geliştiren bir çalışmada, yüksek riskli influenza hastalarının *M. tuberculosis* enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (106). DSÖ, COVID-19'dan kaynaklı sosyal ve ekonomik kayıpların TB yükünün en yüksek olduğu bölgelerde daha şiddetli olabileceği konusunda bir uyarıda bulunarak COVID-19-TB hastalığının olası yayılımına dikkat çekmiştir (107). TB'nin doğası, hastanın uzun süren tedavisi (genellikle 6-24 ay), kötü sonuçlanan tedaviler (ilaca direnç geliştiren TB), ilacın kesilmesi ve diğer katı pandemik izolasyon önlemleri COVID-19 için ciddi sorun teşkil etmektedir (108). Tedaviyi bırakma riskleri ve TB klinik denemelerinin karşılaştığı diğer sorunlar COVID-19 vakalarının artış endişesi yaratmıştır (109). COVID-19-TB vakalarında hipoksemi, solunum bozuklukları, glukoz anormallikleri, uzun süreli hastanede yatış, bakteriyel enfeksiyonlar ve çoklu organ yetmezliği rapor edilmiştir (94, 110).

COVID-19 ve TB, solunum yolu hastalıkları kaynaklı ölüm nedenleri arasında ön sırada yer almaktadır (10, 111). Brezilya, Singapur, Rusya, İspanya, İsviçre, Belçika, Fransa ve İtalya (13) gibi sekiz ülkeden 49 COVID-19-TB vakasından oluşan

bir kohort çalışmasında, 26 hastanın COVID-19'dan önce TB pozitif olduğu ve 14 hastaya da TB tedavisi öncesi COVID-19 teşhisi konulduğu tespit edilmiş ve toplam 42 vakada aktif pulmoner TB, 7 vakada da TB komplikasyonu geliştiği belirlenmiştir. Benzer bulgular Hindistan'da yapılan bir çalışma ile de doğrulanmıştır (112). İtalya'da yürütülen benzer başka bir çalışmada klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikler, hastaneye yatırılan 24 TB hastasından 20'sine SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu ortaya koymuştur (113). Çin'de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 36 COVID-19 vakasından 13'ünde TB pozitif belirlenmiş ve bu durum *M. tuberculosis* enfeksiyonunun konakçının SARS CoV-2 enfeksiyonlarına duyarlılığını artırdığını göstermiştir (114). Bu nedenle COVID-19 vakalarında rutin TB koenfeksiyonu teşhisi önerilmektedir. Ayrıca, geniş çaplı bir klinik araştırma çalışmasıyla, şiddetli TB'nin COVID-19 koenfeksiyonu üzerindeki olumsuz etkisi ortaya konulmalıdır. Bir meta-analize göre, COVID-19 koenfeksiyonu, TB hastalarında ölüm riskini (1,4 kat) arttırmaktadır (115). Sekiz ülkeden 69 hastanın bulguları (94), COVID-19-TB ölüm oranının %11,6 ve %14,3 (13) olduğunu göstermektedir. Ayrıca Çok İlaç Dirençli (ÇİD)-TB, özellikle genç bireylerde mortalite artışına neden olabilmektedir (116). Bir kohort çalışmasında, aynı zamanda TB ile enfekte olduklarında COVID-19 hastalarının ölüm riski araştırılmış ve COVID-19-TB ölüm oranının tek COVID-19 ölüm oranından daha yüksek (2,17 kat) olduğu tespit edilmiştir. Bir karşılaştırılmaya tabii tutulduğunda COVID-19-TB hastalarının yaklaşık %25'inin iyileştiği belirlenmiş ve bu durumun, sadece COVID-19 ile enfekte olmuş bireylerden daha düşük olduğu dikkat çekmiş ve önleyici olarak COVID-19 hastaları için rutin TB testine öncelik verilmesi gerektiğini vurgulanmıştır (117).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, konağın COVID-19-TB ile moleküler etkileşimleri de incelenmiş ve bu viral-bakteriyel koenfeksiyonun solunum bozukluklarını daha kötüleştirdiği tespit edilmiştir (10, 111). Hemoptizi, öksürük, halsizlik ve ateş gibi klinik belirtiler, COVID-19-TB'ye maruz kalan insanlar arasında yaygındır ve bu da doğru teşhisi zorlaştırmaktadır. COVID-19-TB, ciddi şekilde enfekte olmuş bireylerde düzensiz bir inflamatuvar yanıtı neden olduğundan; moleküler etkileşimleri anlamak anti-COVID-19-TB terapötik ajanların geliştirilmesi için büyük bir öneme sahip olacaktır (111). İmmünolojik durumun araştırıldığı bir çalışmada COVID-19-TB vakalarındaki C-reaktif protein (CRP), d-dimerler, ferritin, nötrofiller, lenfositler, sitokin fırtınası ve kemokinlerdeki artışın COVID-19 şiddeti ve hasta mortalitesi ile bağlantısından kaynaklı olduğu değerlendirilmiştir (118, 119). Şiddetli/hafif COVID-19 hastalarından alınan bronkoalveolar sıvıda, CCL2 ile ilişkili monositleri çeken kemokin (C-C motif ligand-2: CCL-2) ve CCL-

7 artışı dikkat çekmiştir. Ek olarak, şiddetli COVID-19 hastalarında mononükleer fagosit (toplam bronkoalveolar sıvı hücrelerinin %80'ini oluşturur) sayısında hafif vakalarda %60 ve sağlıklı kontrollerde %40 artış saptanmıştır (119, 120). Fagositlerin aktivasyonu, alveolar epitel enfeksiyonunu artıran proinflamatuvar sitokinleri (sitokin fırtınası) indükleyebilmektedir (121). Özetle, TB ile COVID-19 koenfeksiyonu, özellikle akciğerlerde, kalpte veya karaciğerde çoklu organ yetmezliğine neden olan sitokin fırtınalarını teşvik etmektedir (5, 122, 123). Bu iki patojen, benzer özelliklere ancak farklı büyüklüklere ve sonuçlara sahip sitokin fırtınalarına neden olmaktadır. Örneğin, *M. tuberculosis* enfeksiyonu, SARS-CoV-2'den daha düşük bir bağışık yanıtın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Ayrıca sitokin fırtınası COVID-19 hastalarında solunum sıkıntısına neden olurken, kronik vakalarda uzun süreli organ yetmezliğine de neden olmaktadır. Sitokin fırtınasına ek olarak, lenfositopeni (düşük lenfosit sayısı), COVID-19 ve TB hastalarında bağışık yanıtın dikkate değer bir başka özelliğidir. SARS-CoV-2, penetrasyondan sonra doğrudan lenfositleri istila edebilir ve onları yok edebilmektedir. Ayrıca şiddetli COVID-19 hastalarında hasar gören lenfatik sistem, lenfositopeniyi daha da artırmaktadır (124). IL6 ve TNF α 'nın artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri de yine şiddetli COVID-19 vakalarında lenfositopeniye neden olabilmektedir (124). Ayrıca TB olgularında T lenfosit düzensizliği, yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Bir çalışmada, konak savunma yanıtının *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı CD4+ hücre yanıtına bağlı olduğu da rapor edilmiştir (125, 126). Düşük CD4+ hücre sayısı, TB reaktivasyonu riskini artırarak ciddi radyolojik bulgulara veya ölümlere neden olmaktadır (48). SARS-CoV-2-TB vakalarında CD4+ hücre tükenmesinin neden olduğu immünosupresyon, hastalık şiddetini ve hasta morbiditesini artırabilmektedir.

SARS-COV-2 ve *M.tuberculosis* Koenfeksiyonunu Bağlayan Patolojik Yollar

Wuhan kentindeki ilk SARS-CoV-2 salgınından (104) bu yana, *M. tuberculosis* koenfeksiyonu hakkında çok az veri bulunmaktadır (104,105,127). COVID-19 ve TB etiyojisi hakkında yayınlanan verilere dayanarak, COVID-19-TB koenfeksiyonunun bazı yönlerini tartışmak mümkündür (128). Hem COVID-19 hem de TB, öncelikle inhalasyon yoluyla bulaşmakta ve akciğerleri hedef alarak benzer semptomlara neden olmaktadır. SARS-CoV-2, konağa aerosol yoluyla girerek alveollere ulaşmakta ve ardından konağın doğal bağışıklık hücreleri ile etkileşime girmektedir. Etkileşim sonrası, SARS-CoV-2 ve *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş alveolar makrofajlar, diğer bağışıklık hücrelerini, yani monositleri, makrofajla-

rı, CD4+, CD8+ lenfositleri, nötrofilleri, dendritik hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri enfekte bölgeye aktive etmek için sitokinler salgılamaktadır. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarında, kuvvetli proinflamatuvar sitokin yanıtı akciğer hasarına neden olabilmektedir. Ciddi COVID-19 hastalarının akciğerleri, pnömoni, solunum sıkıntısı, akciğer fibrozu ve lenfositopeni (düşük lenfosit sayısı) ile sonuçlanan yüksek bir bağışıklık yanıtı göstermektedir. SARS-CoV-2 virülans faktörleri, konağın akciğerleriyle etkileşime girerek bir bağışıklık yanıtına neden olmaktadır. Bu etkileşimler, doğal bağışıklık yanıtını zayıflatarak mikobakteriyel bağlanmanın, büyümenin ve yayılmanın artmasına neden olabilmektedir. Şiddetli TB enfeksiyonunda, aktive lenfositler, sitokin fırtınası adı verilen aşırı proinflamatuvar sitokin yanıtını indükleyebilmektedir. *M. tuberculosis* enfeksiyonu, bağışıklık sistemi zayıflamış veya bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde semptomatik TB'ye neden olabilmektedir. *M. tuberculosis* enfeksiyonu ve kolonizasyonu, konak immün yanıtını bozabilmektedir. Böylece virüsün hayatta kalmasına, büyümesine ve patogeneze izin vererek akciğerleri SARS-CoV-2'ye yatkın hale getirebilmektedir. Ek olarak, latent TB'nin aktif TB'ye yeniden aktivasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun *M. tuberculosis* patogenezi şiddetlendirebileceğini göstermektedir (129).

SARS CoV-2 ve *M.tuberculosis*, patogenezeğinde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bunların konak ile etkileşimleri hakkında bilgi edinmek, yeni COVID-19-TB tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. SARS-CoV-2 ve *M. tuberculosis*, enfekte olmuş konak hücrelerde sinerjik olarak hareket edebilir. Latent TB enfeksiyonu sırasında, *M. tuberculosis* pulmoner mikroçevre ile etkileşime girmekte ve immün yanıtı indüklemektedir (111). Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2'nin, enfekte hücrelerden IL2, IL1-b, IL4, IL6, IL10, IFN γ ve TNF α dahil olmak proinflamatuvar yanıtlara neden olabileceğini düşündürmektedir (104). Ek olarak, muhtemelen COVID-19-TB koenfeksiyonunda birkaç uyaran bir araya gelerek sitokin fırtınasına yol açmaktadır. Akciğerin nekrozu ve piroptozisi, hasarla ilişkili moleküler patern dispersiyonuna neden olabilmektedir. SARS CoV-2 çok daha agresif bir piroptoz göstermekte ve immünopatolojiyi ve doku hasarını desteklemektedir (130, 131). Pulmoner alveoller hem SARS-CoV-2 hem de *M. tuberculosis* için primer hedef noktalarıdır. *M. tuberculosis* sessizce akciğerlere yerleşmekte ve kuvvetli bir konak bağışıklık yanıtını önlemektedir. Hafif enfeksiyon durumunda, bireysel bağışıklık yanıtı sayesinde her iki patojen de başarıyla ortadan kaldırılmaktadır (132). Bazen, TB hastalarının hasarlı akciğerleri lokal bağışıklığı etkilemektedir. Bu durum da konağı, COVID-19 ve diğer hava kaynaklı patojenlere karşı daha duyarlı hale getirmektedir. SARS CoV-2'nin pulmo-

ner TB'yi daha da ağırlaştırdığı ve latent TB'nin aktif hale gelmesine neden olarak akciğer fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir (133). Ayrıca, inflamatuvar sitokin yanıtları, murin modellerinde (134) ortaya konduğu gibi, *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı konak direncinde hayati bir rol oynamaktadır; bu IFN γ ve IL12 sinyal yollarında mutasyonlar (bloke etme) bulunan TB hastalarında da doğrulanmıştır (134, 135). 49 tane COVID 19 TB hastasından oluşan bir kohort çalışmasında, olası SARS CoV-2 enfeksiyonunun TB koenfeksiyon oluşumunu artırabildiği bildirilmiştir (13). Bir meta-analiz çalışmasında, TB öyküsü olan hastaların COVID-19'a yakalanma olasılığının daha yüksek olmadığı, fakat COVID-19'a yakalanma riskini artırabileceği bildirilmiştir (115). Çin'de yapılan 36 tane COVID-19 vakasını içeren bir çalışmada, hastaların pulmoner TB geçmişinin olmasının, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (114). Bu nedenle COVID-19 vakalarında TB durumunun rutin olarak kontrol edilmesi gereklidir.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi insan hayatını ve küresel ekonomiyi önemli ölçüde etkilemektedir. Mevcut veriler, COVID-19-TB koenfekte bireyler arasında yüksek bir ölüm oranı olduğunu göstermektedir. SARS-CoV-2-*M. tuberculosis* koenfeksiyonları konak bağışık yanıtını olumsuz yönde etkileyerek; sitokin aracılı yanıtlar yoluyla solunum bozukluklarına, latent TB reaktivasyonuna ve ciddi klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. COVID-19-TB koenfeksiyonunu önlemek için, COVID-19'un TB vakaları üzerindeki potansiyel etkisinin belirleneceği küresel çapta kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and Evolution of Pathogenic Coronaviruses. *National Review of Microbiology*. 2019;17:181–92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
2. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Coronavirus-229E H.-OC43, -NL63 and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia Virology*. 2021;428–40. doi: 10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X
3. Shah T, Shah Z, Yasmeen N, et al. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Chinese Population: An Online Survey. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9:9500–9508. doi: 10.12998/wjcc.v9.i31.9500
4. WHO. Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19(2020). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed November 01, 2021).
5. Shah T, Shah Z, Xia K, et al. Therapeutic Mechanisms and Impact of Traditional Chinese Medicine on COVID-19 and Other Influenza Diseases. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*. 2021;2:100029. doi: 10.1016/j.prmcm. 2021.100029
6. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) <https://covid19.who.int/> (Accessed November 01, 2021).

7. WHO. *Global Tuberculosis Report* <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (Accessed November 01, 2021).
8. UN. *Global Perspective Human Stories; COVID-19 Caused Rise in TB Deaths for First Time in a Decade, Gains 'Reversed'* <https://news.un.org/en/story/2021/10/1103022> (Accessed 27 Dec, 2021).
9. Callender LA, Curran M, Bates SM, et al. The Impact of Pre-Existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. *Front Immunology*. 2020;11: 1991. doi: 10.3389/fimmu.2020.01991
10. Song WM, Zhao JY, Zhang QY, et al. COVID-19 and Tuberculosis Coinfection: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2021;8: 657006. doi: 10.3389/fmed.2021.657006
11. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-Infections Among Patients With COVID-19: The Need for Combination Therapy With non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53: 505–12. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
12. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinic Infectious Disease*. 2020;71: 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530
13. Tadolini M, Codecasa LR, Garcia-García JM, et al. Active Tuberculosis, Sequelae and COVID-19 Co-Infection: First Cohort of 49 Cases. *European Respiratory Journal*. 2020;56: 2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020
14. Opoka LM, Wyrostkiewicz D, Winek J, et al. SARS-CoV-2 Lung Disease in a Patient With Pulmonary Sarcoidosis - Case Report. *Advances in Respiratory Medicine*. 2020;88(6):620–625 doi: 10.5603/ARM.a2020.0199
15. Martínez Orozco JA, Sánchez Tinajero Á, Becerril Vargas E, et al. COVID-19 and Tuberculosis Coinfection in a 51-Year-Old Taxi Driver in Mexico City. *The American journal of case reports*. (2020) 21:e927628. doi: 10.12659/AJCR.927628
16. Baggen J, Vanstreels E, Jansen S, et al. Cellular Host Factors for SARS-CoV-2 Infection. *Nature Microbiology*. 2021; 6:1219–32. doi: 10.1038/s41564-021-00958-0
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
18. Wang Y, Wang Y, Chen Y, et al. Unique Epidemiological and Clinical Features of the Emerging 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Implicate Special Control Measures. *Journal of Medicine Virology*. 2020;92:568–76. doi: 10.1002/jmv.25748
19. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor. *Nature*. 2020;581:215–20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
20. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Science*. 2020;367:1444–8. doi: 10.1126/science.abb2762
21. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A Pneumonia Outbreak Associated With a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*. 2020;579:270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
22. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in HACE2 Transgenic Mice. *Nature*. 2020;583:830–3. doi: 10.1038/s41586-020-2312-y
23. Schneider WM, Luna JM, Hoffmann HH, et al. Genome-Scale Identification of SARS-CoV-2 and PanCoronavirus Host Factor Networks. *Cell*. 2021;184:120–32.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.006
24. Hoffmann HH, Sánchez-Rivera FJ, Schneider WM, et al. Functional Interrogation of a SARS-CoV-2 Host Protein Interactome Identifies Unique and Shared Coronavirus Host Factors. *Cell&Host Microbe*. 2021;29:267–80.e5. doi: 10.1016/j.chom.2020.12.009
25. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 Protein Interaction Map Reveals Targets for Drug Repurposing. *Nature*. 2020;583:459–68. doi: 10.1038/s41586-020-2286-9

26. Biering SB, Sarnik SA, Wang E, et al. Genome-Wide, Bidirectional CRISPR Screens Identify Mucins as Critical Host Factors Modulating SARS-CoV-2 Infection. *Nature*. 2022. doi: 10.1101/2021.04.22.440848
27. Rebendenne A, Roy P, Bonaventure B, et al. Bidirectional Genome-Wide CRISPR Screens Reveal Host Factors Regulating SARS-CoV-2, MERS-CoV and Seasonal Coronaviruses. *bioRxiv* 2021 2021:05.19.444823. doi: 10.1101/2021.05.19.444823
28. Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL Is a Candidate Receptor for SARS-CoV-2 That Promotes Infection of Pulmonary and Bronchial Epithelial Cells. *Cell Research*. 2021;31(2):126–40. doi: 10.1038/s41422-020-00460-y
29. Puray-Chavez M, LaPak KM, Schrank TP, et al. Systematic Analysis of SARS-CoV-2 Infection of an ACE2- Negative Human Airway Cell. *Cell Reports*. 2021;36(2):109364. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109364
30. Yeung ML, Teng JLL, Jia L, et al. Soluble ACE2- Mediated Cell Entry of SARS-CoV-2 via Interaction With Proteins Related to the Renin-Angiotensin System. *Cell*. 2021;184:2212–28.e12. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.053
31. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunology*. 2020;41:1100–15. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004
32. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective. *European Respiratory Journal*. 2020;56(2), 55:2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020
33. Abassi Z, Knaney Y, Karram T, et al. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Frontiers in Immunology*. (2020;11:1312. doi: 10.3389/fimmu.2020.01312
34. Chua RL, Lukassen S, Trump, et al. COVID-19 Severity Correlates With Airway Epithelium-Immune Cell Interactions Identified by Single-Cell Analysis. *Nature biotechnology* 2020;38(8):970–979. doi: 10.1038/s41587-020-0602-4
35. Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell*. 2020;181:1475–88.e12. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.006
36. Liu L, Chopra P, Li X, et al. Heparan Sulfate Proteoglycans as Attachment Factor for SARS-CoV-2. *ACS. National Library of Medicine*. 2021;7:1009–18. doi: 10.1021/acscentsci.1c00010
37. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020;183:1043–57.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.033
38. Cagno V, Tseligka ED, Jones ST, et al. Heparan Sulfate Proteoglycans and Viral Attachment: True Receptors or Adaptation Bias? *Viruses*. 2019;11:596. doi: 10.3390/v11070596
39. Wei C, Wan L, Yan Q, et al. HDL Scavenger Receptor B Type 1 Facilitates SARS-CoV-2 Entry. *Nature metabolism*, 2020;2(12), 1391-1400. doi: 10.1038/s42255-020-00324-0
40. Bradsher RW, Monson TP, Steele RW. Brain Abscess Due to *Nocardia caviae*. Report of a Fatal Outcome Associated With Abnormal Phagocyte Function. *American Journal of Clinical Pathology*. 1982;78(1), 124-127. doi: 10.1093/ajcp/78.1.124
41. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 Is a Host Factor for SARS-CoV-2 Infection. *Science*. 2020;370(6518), 861-865. doi: 10.1126/science.abd3072
42. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 Facilitates SARS-CoV-2 Cell Entry and Infectivity. *Science*. 2020;370:856–60. doi: 10.1126/science.abd2985
43. Zhu S, Liu Y, Zhou Z, et al. Genome-Wide CRISPR Activation Screen Identifies Candidate Receptors for SARS-CoV-2 Entry. *Science China Life Sciences*. 2022;65(4), 701-717. doi: 10.1007/s11427-021-1990-5
44. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-Spike Protein Is a Novel Route for SARS-CoV-2 Infection to Host Cells. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1),1-10. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x
45. Shilts J, Crozier TWM, et al. No Evidence for Basigin/CD147 as a Direct SARS-CoV-2 Spike Binding Receptor. *Scientific reports*. 2021;11(1), 1-10. doi: 10.1038/s41598-020-80464-1
46. Shah T, Shah Z, Baloch Z, et al. The Role of Microbiota in Respiratory Health and Diseases, Particularly in Tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. (2021) 143:112108. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112108

47. Hossain MM, Norazmi MN. Pattern Recognition Receptors and Cytokines in Mycobacterium Tuberculosis Infection—the Double-Edged Sword? *Science of the Total Environment*. 690, 821-830. doi: 10.1155/2013/179174
48. Tapela K, Ochieng' Olwal C, et al. Parallels in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 and M. Tuberculosis: A Synergistic or Antagonistic Alliance? *Future Microbiology*. 2020;15:1691–5. doi: 10.2217/fmb-2020-0179
49. Leopold Wager CM, Arnett E, Schlesinger LS. Mycobacterium Tuberculosis and Macrophage Nuclear Receptors: What We Do and Don't Know. *Tuberculosis*. 2019;11698–106. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.016
50. Shah T, Hayat A, Jadoon A, et al. Molecular Detection of Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in MDR-TB Patients' Attendant in North Western Pakistan. *Pakistan Armed Forces Medical Journal (PAFMJ)*. 2017;67(6), 982-987.
51. Vinod V, Vijayrajratnam S, Vasudevan AK, et al. The Cell Surface Adhesins of Mycobacterium Tuberculosis. *Microbiological research*. 2020;232, 126392. doi: 10.1016/j.micres.2019.126392
52. Bisht D, Meena LS. Adhesion Molecules Facilitate Host-Pathogen Interaction & Mediate Mycobacterium Tuberculosis Pathogenesis. *The Indian Journal of Medical Research*. 2019;150(1), 23. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2055_16
53. Hussain Bhat K, Mukhopadhyay S. Macrophage Takeover and the Host/Bacilli Interplay During Tuberculosis. *Future Microbiology*. 2015;10:853–72. doi: 10.2217/fmb.15.11
54. Zhai W, Wu F, Zhang Y, et al. The Immune Escape Mechanisms of Mycobacterium Tuberculosis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(2),340. doi: 10.3390/ijms20020340
55. Rajaram MVS, Arnett E, Azad AK, et al. M. Tuberculosis-Initiated Human Mannose Receptor Signaling Regulates Macrophage Recognition and Vesicle Trafficking by Fcrg-Chain, Grb2, and SHP-1. *Cell reports*. 2017;21(1), 126-140. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.034
56. Ferguson JS, Weis JJ, Martin JL, et al. Complement Protein C3 Binding to Mycobacterium Tuberculosis is Initiated by the Classical Pathway in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Infection and immunity*. 2004;72(5), 2564-2573 doi: 10.1128/IAI.72.5.2564-2573.2004
57. Bohlsos SS, Strasser JA, Bower JJ, et al. Role of Complement in Mycobacterium Avium Pathogenesis: In Vivo and In Vitro Analyses of the Host Response to Infection in the Absence of Complement Component C3. *Infection and immunity*. 2001;69:7729–35. doi: 10.1128/IAI.69.12.7729-7735.2001
58. Turner J, Torrelles JB. Mannose-Capped Lipoarabinomannan in Mycobacterium Tuberculosis Pathogenesis. Pathogens and disease. 2018;76(4), fty026. doi: 10.1093/femspd/fty026
59. Sasindran SJ, Torrelles JB. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: What is Beneficial for the Host and for the Bacterium? *The Journal of Immunology*. 2004;172(11), 6846-6857. doi: 10.3389/fmicb.2011.00002
60. Kumar GA, Jafurulla M, Chattopadhyay A. The Membrane as the Gatekeeper of Infection: Cholesterol in Host-Pathogen Interaction. *Chemistry and physics of lipids*. 2016;199, 179-185.. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2016.02.007
61. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate Immunity in Tuberculosis: Host Defense vs Pathogen Evasion. *Cell*. 2066;124(4), 783-801. doi: 10.1038/cmi.2017.88
62. Kawai T, Akira S. The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-Like Receptors. *Immunity*. 2011;34(5), 637-650. doi: 10.1038/ni.1863
63. Saraav I, Singh S, Sharma S. Outcome of Mycobacterium Tuberculosis and Toll-Like Receptor Interaction: Immune Response or Immune Evasion? *Immunology and cell biology*. 2014;92(9), 741-746. doi: 10.1038/ich.2014.52
64. Sugawara I, Yamada H, Mizuno S, et al. Mycobacterial Infection in MyD88-Deficient Mice. *Microbiol Immunol*. 2003;47, 841-847. doi: 10.1111/j.1348-0421.2003.tb03450.x
65. Drennan MB, Nicolle D, Quesniaux VJ, et al. Toll-Like Receptor 2-Deficient Mice Succumb to Mycobacterium Tuberculosis Infection. *American Journal of Pathology*. 2004;164:49–57. doi: 10.1016/S0002- 9440(10)63095-7

66. Najmi N, Kaur G, Sharma SK, et al. Human Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile Influence Susceptibility and Severity of Pulmonary Tuberculosis in the Asian Indian Population. *Tissue Antigens*. 2010;76:102–9. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01481.x
67. Lai YF, Lin TM, Wang CH, et al. Functional Polymorphisms of the TLR7 and TLR8 Genes Contribute to Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Tuberculosis*. 2016;98:125–31. doi: 10.1016/j.tube.2016.03.008
68. Carvalho NB, Oliveira FS, Durães FV, et al. Toll-Like Receptor 9 Is Required for Full Host Resistance to Mycobacterium Avium Infection But Plays No Role in Induction of Th1 Responses. *Infection and immunity*. 2011;79(4), 1638-1646. doi: 10.1128/IAI.01030-10
69. Hölscher C, Reiling N, Schaible UE, et al. Containment of Aerogenic Mycobacterium Tuberculosis Infection in Mice Does Not Require MyD88 Adaptor Function for TLR2, -4 and -9. *European journal of immunology*. 2008;38(3), 680-694. doi: 10.1002/eji.200736458
70. Pecora ND, Gehring AJ, Canaday DH, et al. Mycobacterium Tuberculosis LprA Is a Lipoprotein Agonist of TLR2 That Regulates Innate Immunity and APC Function. *The Journal of immunology*. 2006;177(1), 422-429. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.422
71. Bai W, Liu H, Ji Q, et al. TLR3 Regulates Mycobacterial RNA-Induced IL-10 Production Through the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Cellular signalling*. 2014;26(5), 942-950. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.01.015
72. Liu Y, Li JY, Chen ST, et al. The Rlrp of Mycobacterium Tuberculosis Inhibits Proinflammatory Cytokine Production and Downregulates APC Function in Mouse Macrophages via a TLR2-Mediated PI3K/Akt Pathway Activation-Dependent Mechanism. *Cellular & molecular immunology*. 2016;13(6), 729-745. doi: 10.1038/cmi.2015.58
73. Wang J, Li BX, Ge PP, et al. Mycobacterium Tuberculosis Suppresses Innate Immunity by Coopting the Host Ubiquitin System. *Nature immunology*. 2015;16(3), 237-245. doi: 10.1038/ni.3096
74. Li J, Chai QY, Zhang Y, et al. Mycobacterium Tuberculosis Mce3E Suppresses Host Innate Immune Responses by Targeting ERK1/2 Signaling. *The Journal of Immunology*. 2015;194(8), 3756-3767. doi: 10.4049/jimmunol.1402679
75. Yang H, Liu H, Chen H, et al. G Protein-Coupled Receptor160 Regulates Mycobacteria Entry Into Macrophages by Activating ERK. *Cellular signalling*. 2016;28(9), 1145-1151. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.05.022
76. Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei medical journal*. 2016;57(1), 5-14. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.5
77. Simeone R, Bobard A, Lippmann J, et al. Phagosomal Rupture by Mycobacterium Tuberculosis Results in Toxicity and Host Cell Death. *PloS one*. 2014;9(3), e90972. doi: 10.1371/journal.ppat.1002507
78. Divangahi M, Mostowy S, Coulombe F, et al. NOD2-Deficient Mice Have Impaired Resistance to Mycobacterium Tuberculosis Infection Through Defective Innate and Adaptive Immunity. *The Journal of immunology*. 2018;181(10), 7157-7165. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7157
79. Juárez E, Carranza C, Hernández-Sánchez F, et al. NOD2 Enhances the Innate Response of Alveolar Macrophages to Mycobacterium Tuberculosis in Humans. *European journal of immunology*. 2012;42(4), 880-889. doi: 10.1002/eji.201142105
80. Austin CM, Ma X, Graviss EA. Common Nonsynonymous Polymorphisms in the NOD2 Gene are Associated With Resistance or Susceptibility to Tuberculosis Disease in African Americans. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(12), 1713-1716. doi: 10.1086/588384
81. Pan H, Dai Y, Tang S, et al. Polymorphisms of NOD2 and the Risk of Tuberculosis: A Validation Study in the Chinese Population. *International journal of immunogenetics*. 2012;39(3), 233-240. doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01079.x
82. Mishra BB, Moura-Alves P, Sonawane A, et al. Mycobacterium Tuberculosis Protein ESAT-6 is a Potent Activator of the NLRP3/ASC Inflammasome. *Cellular microbiology*. 2010;12(8), 1046-1063. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01450.x

83. McElvania Tekippe E, Allen IC, Hulseberg PD, et al. Granuloma Formation and Host Defense in Chronic Mycobacterium Tuberculosis Infection Requires PYCARD/ASC But Not NLRP3 or Caspase-1. *PLoS one*. 2010;5(7), e11777. doi: 10.1371/ journal.pone.0012320
84. Goyal S, Klassert TE, Slevogt H. C-Type Lectin Receptors in Tuberculosis: What We Know. *Medical microbiology and immunology*. 2016;205(6), 513-535. doi: 10.1007/ s00430-016-0470-1
85. Geurtsen J, Chedammi S, Mesters J, et al. Identification of Mycobacterial Alpha-Glucan as a Novel Ligand for DCSIGN: Involvement of Mycobacterial Capsular Polysaccharides in Host Immune Modulation. *The Journal of Immunology*. 2012;189(5), 2099-2109. doi: 10.4049/ jimmunol.0900768
86. Matsunaga I, Moody DB. Mincle is a Long Sought Receptor for Mycobacterial Cord Factor. *Journal of Experimental Medicine*. 2009;206(13), 2865-2868. doi: 10.1084/jem.20092533
87. Yadav M, Schorey JS. The Beta-Glucan Receptor Dectin-1 Functions Together With TLR2 to Mediate Macrophage Activation by Mycobacteria. *Blood*. 2006;108:3168-75. doi: 10.1182/ blood-2006-05-024406
88. Marakalala MJ, Guler R, Matika L, et al. The Syk/CARD9-Coupled Receptor Dectin-1 is Not Required for Host Resistance to Mycobacterium Tuberculosis in Mice. *Microbes and infection*. 2011;13(2), 198-201. doi: 10.1016/j.micinf.2010.10.013
89. Yonekawa A, Saijo S, Hoshino Y, et al. Dectin-2 Is a Direct Receptor for Mannose-Capped Lipoarabinomannan of Mycobacteria. *Immunity*. 2014;41:402-13. doi: 10.1016/j.immuni.2014.08.005
90. Miyake Y, Masatsugu OH, Yamasaki S. C-Type Lectin Receptor MCL Facilitates Mincle Expression and Signaling Through Complex Formation. *The Journal of Immunology*. 2015;194(11), 5366-5374. doi: 10.4049/jimmunol.1402429
91. Wilson GJ, Marakalala MJ, Hoving JC, et al. The C-Type Lectin Receptor CLECSF8/CLEC4D is a Key Component of Anti-Mycobacterial Immunity. *Cell host & microbe*. 2015;17(2), 252-259. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.004
92. Troegeler A, Mercier I, Cougoule C, et al. C-Type Lectin Receptor DCIR Modulates Immunity to Tuberculosis by Sustaining Type I Interferon Signaling in Dendritic Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(4), E540-E549. doi: 10.1073/pnas.1613254114
93. He G, Wu J, Shi J, et al. COVID-19 in Tuberculosis Patients: A Report of Three Cases. *Journal of medical virology*. 2020;92(10), 1802. doi: 10.1002/jmv.25943
94. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Tuberculosis, COVID-19 and Migrants: Preliminary Analysis of Deaths Occurring in 69 Patients From Two Cohorts. *Pulmonology*. 2020;26:233-240. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.002
95. Sadanshiv M, George AA, Mishra AK, et al. Rifampicin-Induced Immune Allergic Reaction. *Tropical Doctor*. 2018;48(2), 156-159. doi: 10.1177/ 0049475517724689
96. Mishra A, George AA, Sahu KK, et al. Tuberculosis and COVID-19 Co-Infection: An Updated Review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2021;92(1). doi: 10.23750/abm.v92i1.10738
97. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, et al. Tuberculosis and COVID-19 Interaction: A Review of Biological, Clinical and Public Health Effects. *Pulmonology*. 2021;27:151-165. doi: 10.1016/ j.pulmoe.2020.12.012
98. Sahu KK, Lal A, Mishra AK. An Update on CT Chest Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Heart Lung*. 2020;49:442-443. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.007
99. Lal A, Mishra AK, Sahu KK, et al. Tuberculous Cold Abscess Eroding Iliac Bone. *Revista Espanola de Patologia: Publicacion Oficial de la Sociedad Espanola de Anatomia Patologica y de la Sociedad Espanola de Citologia*. 2019;53(1), 71-72. doi: 10.1016/j.patol.2019.08.002
100. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune Responses in COVID-19 and Potential Vaccines: Lessons Learned From SARS and MERS Epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 38(1), 1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
101. Dong E, Du H, Gardner L. An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. *Lancet Infectious Diseases*. 2020;20: 533-4. doi: 10.1016/ S1473-3099(20)30120-1

102. Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, et al. A Global Panel Database of Pandemic Policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Blavatnik School of Government*. 2021;5:529–38. doi: 10.1038/s41562-021-01079-8
103. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al. Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on HIV, Tuberculosis, and Malaria in Low-Income and Middle-Income Countries: A Modelling Study. *The Lancet Global Health*. 2020;8(9), e1132-e1141. doi: 10.1016/S2214-109X(20) 30288-6
104. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *Clinical characteristics of coronavirus disease*. 2020;1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
105. WHO. Addressing the Needs of Vulnerable Populations. (2020) Regional Office for Europe. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/446340/Factsheet-May-2020-Vulnerable-populations-duringCOVID-19-response-eng.pdf.
106. Hotchkiss JR, Strike DG, Crooke PS. Pathogen Transmission and Clinic Scheduling. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(1), 159. doi: 10.3201/eid1201.050349
107. Harding E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(1), 19.. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7
108. Amimo F, Lambert B, Magit A. What Does the COVID-19 Pandemic Mean for HIV, Tuberculosis, and Malaria Control? *Tropical medicine and health*. 2020;48(1), 1-4. doi: 10.1186/s41182-020-00219-6
109. Rusen ID. Challenges in Tuberculosis Clinical Trials in the Face of the COVID-19 Pandemic: A Sponsor's Perspective. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2020;5(2), 86. doi: 10.3390/tropicalmed5020086
110. Sahu KK, Mishra AK, Martin K, et al. COVID-19 and Restrictive Lung Disease: A Deadly Combo to Trip Off the Fine Balance. *Monaldi Archives for Chest Disease*.2020; 90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1346
111. Mousquer GT, Peres A, Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 CoInfection: The Phantom Menace. *Tuberculosis*. 2021;126:102020. doi: 10.1016/j.tube.2020.102020
112. Gupta N, Ish P, Gupta A, et al. A Profile of a Retrospective Cohort of 22 Patients With COVID-19 and Active/Treated Tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5) 56:2003408. doi: 10.1183/13993003.03408-2020
113. Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 and Active Tuberculosis Co-Infection in an Italian Reference Hospital. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1). 56:2003408. doi: 10.1183/13993003.01708-2020
114. Chen Y, Wang Y, Fleming J, et al. Active or Latent Tuberculosis Increases Susceptibility to COVID-19 and Disease Severity. medRxiv (2020) 2020:3. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795
115. Gao Y, Liu M, Chen Y, et al. Association Between Tuberculosis and COVID-19 Severity and Mortality: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93:194–6. doi: 10.1002/jmv.26311
116. Boulle A, Davies M, Hussey H, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study From the Western Cape Province. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7): e2005-e2015. doi: 10.1093/cid/ciaa1198
117. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and Active Tuberculosis Increases Risk of Death and Prolongs Recovery in Patients With COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020;52(12), 902-907. doi: 10.1080/23744235.2020.1806353
118. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
119. Merad M, Martin JC. Pathological Inflammation in Patients With COVID19: A Key Role for Monocytes and Macrophages. *Nature reviews immunology*. 2020;20(6), 355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
120. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. The Landscape of Lung Bronchoalveolar Immune Cells in COVID-19 Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *MedRxiv*. 2020;20026690. doi: 10.1101/2020.02.23.20026690

121. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The Cytokine Storm in COVID-19: An Overview of the Involvement of the Chemokine/ Chemokine-Receptor System. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020;53, 25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
122. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can We Use Interleukin-6 (IL-6) Blockade for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Induced Cytokine Release Syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity*. 2020;111:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452
123. Xie P, Ma W, Tang H, et al. Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Frontiers in Public Health*. 2020;(8):189. doi: 10.3389/fpubh.2020.00189
124. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: A Descriptive and Predictive Study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;(5):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
125. Al-Aska A, Al-Anazi AR, Al-Subaei SS, et al. CD4+ T-Lymphopenia in HIV Negative Tuberculous Patients at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *European journal of medical research*. 2011;16(6), 285-288. doi: 10.1186/2047-783X-16-6-285
126. Rahman S, Gudetta B, Fink J, et al. Compartmentalization of Immune Responses in Human Tuberculosis: Few CD8+ Effector T Cells But Elevated Levels of FoxP3+ Regulatory T Cells in the Granulomatous Lesions. *The American journal of pathology*. 2009;174(6), 2211-2224. doi: 10.2353/ajpath.2009.080941
127. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, et al. Global Control of Tuberculosis: From Extensively Drug-Resistant to Untreatable Tuberculosis. *The lancet Respiratory medicine*. 2014;2(4), 321-338. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70031-1
128. Yasri S, Wiwanitkit V. Tuberculosis and Novel Wuhan Coronavirus Infection: Pathological Inter-relationship. *The Indian Journal of Tuberculosis*. 2020;67(2),264. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.004
129. Shah T, Shah Z, Yasmeen N, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
130. Ehlers S, Schaible UE. The Granuloma in Tuberculosis: Dynamics of a HostPathogen Collusion. *Frontiers in immunology*. 2013;3, 411. doi: 10.3389/fimmu.2012.00411
131. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-Ncov Infection. *Available at SSRN 3527420*. 2020. 3527420. doi: 10.2139/ssrn.3527420
132. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;383, 886-887. doi: 10.1056/NEJMc2013020
133. Oei W, Nishiura H. The Relationship Between Tuberculosis and Influenza Death During the Influenza (H1N1) Pandemic From 1918-19. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2012. doi: 10.1155/2012/124861
134. Mayer-Barber KD, Sher A. Cytokine and Lipid Mediator Networks in Tuberculosis. *Immunological reviews*. 2015;264(1), 264-275. doi: 10.1111/imr.12249
135. Harris J, Keane J. How Tumour Necrosis Factor Blockers Interfere With Tuberculosis Immunity. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;161(1), 1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04146.x