

COVID-19 PCR Pozitif Hastaların Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Mehmet İlker TOSUN¹, Burak KÜÇÜK^{1,a}, Murat ARAL¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı COVID-19'a sekonder gelişen enfeksiyon etkenlerinin tespit edilmesi ve bu sonuçların Influenza, SARS ve MERS salgınlarındaki koenfeksiyonlarla karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Mart 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemize yatışı yapılan COVID-19 PCR pozitif 618 hasta yer almaktadır. Bu hastalardan alınan ve hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kültürler konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemlerle değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: COVID-19 PCR sonucu pozitif olan ve hastanemizde yatan 618 hastadan istenen 278 kültürün 153'ünde (%55,1) üreme olmayıp 125'inde (%44,9) üreme olduğu belirlenmiştir. Bu 125 örnekten 54 (%24) tanesinin etken, 71 (%76) tanesinin ise kontaminant mikroorganizmalar olduğu belirlenmiştir. Kan kültürlerinde; 237 adet kültürün 136 (%57,3) tanesinde üreme olmadığı, 101 (%42,7) tanesinde üreme olduğu belirlenmiştir. En sık görülen mikroorganizmalar KNS (n =61), *Corynebacterium* spp. (n =9), *Escherichia coli* (n =6) olarak bulunmuştur. Solunum yolu kültürlerinde; 20 kültürden 13'ünde anlamlı mikroorganizma üremesi olup 7'sinde solunum yolu florasının ürettiği görülmüştür.

Sonuç: Özellikle kan kültüründe en sık üreyen etkenlerin kontaminant etkenler olduğu görülmüştür. COVID-19 hastalarının bulunduğu servis ve yoğun bakım ünitelerinde gerekli dezenfeksiyon kurallarına uymanın önemi görülmüştür. COVID-19 pandemisinde, eşlik eden enfeksiyon etkenlerinin bilinmesi pandemi ile mücadeleye katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Kan Kültürü, Koenfeksiyon, Kontaminasyon, Mikroorganizma.

ABSTRACT

Evaluation of Culture Results of COVID-19 PCR Positive Patients

Objective: The aim of our study is to determine the infectious factors developing secondary to COVID-19 and to compare these results with co-infections in Influenza, SARS and MERS outbreaks.

Material and Method: In our study, there were 618 COVID-19 PCR positive patients who were admitted to our hospital between March 2020 and December 2020. The cultures obtained from these patients and received by the medical microbiology laboratory of our hospital were evaluated with conventional methods and automated systems.

Results: Of the 278 cultures requested from 618 patients with a positive COVID-19 PCR result and hospitalized in our hospital, 153 (55,1%) there was no reproduction observed, and 125 (44,9%) were found to be reproductive. It was determined that 54 (24%) of these 125 samples were causative agents and 71 (76%) were contaminant microorganisms. In blood cultures; It was determined that 136 (57,3%) of 237 cultures did not have any reproduction and 101 (42,7%) had reproduction. The most common microorganisms KNS (n =61) were, *Corynebacterium* spp. (n =9), *Escherichia coli* (n =6). In respiratory tract cultures; It was observed that 13 out of 20 cultures had significant microorganism growth and 7 of them reproduced respiratory tract flora.

Conclusion: It has been observed that the most common agents that grow especially in blood culture are contaminants. The importance of the necessary disinfection rules in wards and intensive care units where COVID-19 patients are located was observed. In the COVID-19 pandemic, knowing the accompanying infectious factors will contribute to the fight against the pandemic.

Keywords: Blood Culture, Coinfection, Contamination, COVID-19, Microorganism.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Tosun Mİ, Küçük B, Aral M. COVID-19 PCR Pozitif Hastaların Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(3): 209-212.

How to cite this article: Tosun MI, Kucuk B, Aral M. Evaluation of Culture Results of COVID-19 PCR Positive Patients. Fırat Med J 2022; 27(3): 209-212.

ORCID IDs: M.İ.T. 0000-0001-9126-1211, B.K. 0000-0001-5596-3347, M.A. 0000-0002-3576-4380.

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk olarak bildirilen Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Hastalıktan sorumlu virus, SARS-CoV-1 ile filogenetik ilişkili olan zarflı bir RNA beta koronavirüstür. Bu nedenle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Hastalık dünya çapında yüz milyondan fazla insanı etkilemiş ve iki milyondan fazla ölüme neden olmuştur (1, 2).

SARS-CoV-2'ye eşlik eden bakteriyel, fungal ve diğer enfeksiyonlar COVID-19 hastalığında teşhis, tedavi, prognoz ve mortalite açısından büyük önem taşımaktadır. Diğer viral pnömoni salgınlarında (Influenza, SARS, MERS) *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* gibi mikroorganizmaların enfeksiyona eşlik ettiği bilinmektedir. COVID-19 salgınında ise koenfeksiyonların

^aYazışma Adresi: Burak KÜÇÜK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Tel: 0535 303 2808

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2021

e-mail: dr.burakkucuk@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 05.08.2022

sıklığı ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır. SARS-CoV-2'ye eşlik eden bakteriyel ve fungal enfeksiyonların incelenmesi; ampirik tedavilerin azaltılmasına, akılcı antibiyotik ve antifungal kullanımına bağlı olarak dirençli hastane enfeksiyonlarının azaltılmasına, tüm bunlara bağlı olarak da hasta morbidite ve mortalitesinin azalmasına katkı sağlayacaktır. (3, 4)

Çalışmamızın amacı hastanemizde COVID-19 PCR pozitif hastalarda eşlik eden sekonder enfeksiyon etkenlerini tespit etmek ve bu sonuçları Influenza, SARS ve MERS salgınlarındaki koenfeksiyonlarla karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Mart 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemize yatışı yapılan COVID-19 PCR pozitif 618 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan alınan ve hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan, steril sıvı (BOS, plevra, vücut sıvısı, periton, perikard kültürleri), yara ve solunum yolu kültürleri (balgam, trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj kültürleri) değerlendirilmeye alınmıştır. Sonuçlar dosya taraması yapılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Kan örnekleri kan kültür şişelerine (yetişkinler için Bactec plus aerobic/Bactec plus anaerobic, çocuklar için Bactec peds plus / kan kültür şişeleri) konulduktan sonra şişeler BACT/ALERT 3D sistemine yüklenmiştir. Kan kültürü örnekleri BACT/ALERT 3D (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile 5 gün inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda pozitif sinyal veren örneklerin ve diğer kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar, eozin metilen blue agar, çukulata agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Ekimleri yapılan koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agar besiyerleri 24-48 saat 37°C'de, çukulata agar ise 24- 48 saat %5 CO₂'li koşullarda inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi incelenerek, Gram boyama ve biyokimyasal özelliklerine göre identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistem (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) ile yapılmış olup sonuçlar The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Cilt florasında bulunan bir veya birden fazla organizmanın hastanın birden fazla kan kültürü setinden sadece birinde (örneğin; bir setin bir veya daha fazla şişesinde, iki setin birinde, üç setin birinde) üremesi ve hastanın bu organizma ile enfeksiyonuna dair klinik veya mikrobiyolojik kanıtın bulunmaması kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Bu doğrultuda koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) türleri, *Propionibacterium* türleri, *Bacillus anthracis* dışındaki *Bacillus* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Aerococcus* türleri ve *Micrococcus* türleri kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

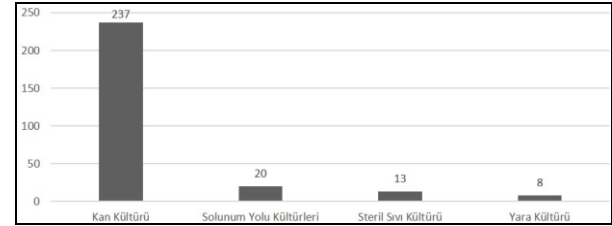
Hastanemizde 36 ve 70'lik kit kapasitesine sahip Qiagen Rotor-Gene ve 96 kit kapasiteli Bio-Rad olmak üzere iki PCR cihazı bulunmaktadır. Ekstraksiyon kiti

olarak vNAT Viral Nükleik Asit Tamponu (katalog no: BS-NA-510; Bioeksen Ar&Ge Teknolojileri Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) ve RT-qPCR kiti olarak BioSpeedy SARS CoV-2 Double Gene RT-qPCR Kit (katalog no: BS-SY-WCOR-307-1000; Bioeksen Ar&Ge Teknolojileri Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır.

Çalışmamız hastanemiz etik kurulu tarafından 01.03.2021 tarihinde 75 protokol nosu ile onaylanmıştır.

BULGULAR

COVID-19 PCR sonucu pozitif olan ve hastanemizde yatan 618 hastadan toplam 278 (%44,9) adet kültür istenmiştir. Bu kültürlerin 237 tanesinin kan kültürü, 20 tanesinin solunum yolu kültürleri, 13 tanesinin steril sıvı kültürü ve 8 tanesinin yara kültüründen oluştuğu belirlenmiştir. Toplam 278 kültürün 153'ünde (%55,1) üreme olmayıp 125'inde (%44,9) üreme olduğu belirlenmiştir. Bu 125 örnekte üreyen mikroorganizmalara bakıldığında 54 (%24) tanesinin etken, 71 (%76) tanesinin ise kontaminant olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Gelen kültürlerin dağılımı.

Kan kültürlerine bakıldığında 237 adet kültürün 136 (%57,3) tanesinde üreme olmadığı, 101 (%42,7) tanesinde üreme olduğu belirlenmiştir. Üreyen mikroorganizmalara bakıldığında KNS (n =61), *Corynebacterium spp.* (n =9), *Escherichia coli* (n =6), *Enterococcus faecalis* (n =5), *Enterococcus faecium* (n =4) ilk sıralarda yer almaktadır. Üreyen tüm mikroorganizmaların dağılımı tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kan kültürü örneklerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı (n / (%))*.

Üreyen Mikroorganizma	n (%)
Koagülaz Negatif <i>Staphylococcus</i> (KNS)	61 (% 60,3)
<i>Corynebacterium spp.</i>	9 (% 8,9)
<i>E.coli</i>	6 (% 5,9)
<i>E.faecalis</i>	5 (% 4,9)
<i>E.faecium</i>	4 (% 3,9)
<i>K.pneumoniae</i>	4 (% 3,9)
<i>A.baumannii</i>	3 (% 2,9)
<i>C.parapsilosis</i>	3 (% 2,9)
<i>C.krusei</i>	1 (% 0,9)
<i>C.tropicalis</i>	1 (% 0,9)
<i>C.glabrata</i>	1 (% 0,9)
<i>C.albicans</i>	1 (% 0,9)
<i>Salmonella spp.</i>	1 (% 0,9)
<i>S.maltophilia</i>	1 (% 0,9)
Toplam	101 (% 100)

*Üreyen mikroorganizma sayısı / Üreyen mikroorganizma yüzdesi.

Hastanemizde Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında gönderilen 11579 kan kültürünün 3373'ünde (%29,1) üreme olurken, 8206 (%82,8) tanesinde üreme olmamıştır. En sık tespit edilen mikroorganizmalar; KNS (n =2245, %66,5), *Corynebacterium spp.* (n =69, %2,04), *Enterococcus spp.* (n =251, %7,4), *E.coli* (n =227, % 6,7), *S.aureus* (n =194, %5,8), *K.pneumoniae* (n =126, %3,7), *A. baumannii* (n =83, %2,5) ve *P.aeruginosa* (n =73, %2,2) olarak tanımlanmıştır.

Hastanemizde Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında 12044 kan kültürü istenmiştir. Bunların 3009 (%25,7) tanesinde üreme olduğu ve 9035 (%74,3) tanesinde üreme olmadığı belirlenmiştir. En sık üreyen mikroorganizmalara bakıldığında; KNS (n =1797, %59,7), *Corynebacterium spp.* (n =80, %2,7), *Enterococcus spp.* (n =273, %9,1), *E. coli* (n =225, %7,5), *S.aureus* (n =101,%3,4), *K.pneumoniae* (n =172, %5,7), *A.baumannii* (n =87, %2,9) ve *P.aeruginosa* (n =79, %2,6) tespit edilmiştir.

Solunum yolu kültürlerine bakıldığında 20 kültürden 13'ünde anlamlı mikroorganizma üremesi olup 7'sinde solunum yolu flora elemanlarının ürettiği görülmüştür. Üreyen mikroorganizmalardan en sık görülenler *Candida spp.* (n =4), *S.maltophilia* (n =2), *A.baumannii* (n =2) olarak bulunmuştur. Laboratuvarımıza gelen 13 steril sıvı kültürüne bakıldığında iki kültürde üreme olduğu görülmüştür. Üreyen mikroorganizmalar *A.baumannii* ve *S.agalactiae* olarak bulunmuştur. Yara kültürlerine bakıldığında 8 yara kültürünün 6'sında üreme olup ikisinde üreme olmamıştır. Üreyen patojenler *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Candida spp.* ve *Morganella morganii* olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Solunum yolu örneklerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı (n / (%))*.

Üreyen Mikroorganizma	n (%)
<i>C.albicans</i>	3 (% 15)
<i>A.baumannii</i>	2 (% 10)
<i>S.maltophilia</i>	2 (% 10)
<i>Aspergillus niger</i>	1 (% 5)
<i>K.oxytoca</i>	1 (% 5)
<i>K.pneumoniae</i>	1 (% 5)
<i>E.coli</i>	1 (% 5)
<i>P.aeruginosa</i>	1 (% 5)
<i>C.kefyr</i>	1 (% 5)
Solunum yolu florası	7 (% 35)
Toplam	20 (% 100)

*Üreyen mikroorganizma sayısı / Üreyen mikroorganizma yüzdesi.

TARTIŞMA

COVID-19 tanısı almış hastalarda eşlik eden kültür pozitifliklerinin saptanması tanı, tedavi, prognoz açısından önem taşımaktadır. Pandemi boyunca hastanelerdeki hasta sayısı artmış, hastanelerdeki boş yatak sayılarında azalmalar görülmüştür. Bu süreçte COVID-19 tedavisindeki klinik belirsizliklerin olması uygun olmayan antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmıştır. Özellikle yoğun bakımlar gibi antibiyotikleri daha çok kullanan bölümlerde koenfeksiyon oranlarının ve üre-

yen etkenlerin belirlenmesi, olabilecek değişimlerin gözlenmesi büyük önem taşımaktadır (5, 6).

Çalışmamızda yatan 618 hastadan gelen toplam 278 kültür değerlendirilmeye alınmıştır. Gelen 278 kültürün 54 tanesinde anlamlı mikroorganizma üremesi olmuştur. Hasta sayısına oranlandığında yatan hastalardaki bakteriyel ve fungal koenfeksiyon oranı %8,7 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalara bakıldığında Lansbury ve ark. (3) yatan COVID-19 hastalarındaki bakteriyel koenfeksiyon oranını %7 olarak bulmuşlardır. Langford ve ark. (7) yaptıkları meta-analizde COVID-19 hastalarındaki bakteriyel koenfeksiyon oranının %3,5 olduğunu belirtmişlerdir. Yine yapılan başka bir çalışmada COVID-19 hastalarındaki bakteriyemi oranının %3,8 olduğu bu oranın COVID-19 olmayan hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (8). Goyal ve ark. (9) yaptıkları 338 hastalık çalışmada bakteriyemi oranını %5,6 olarak bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmalar göz önüne alındığında çalışmamızdaki oran bu çalışmalara benzer bulunmuştur.

Laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinde kontaminant olarak kabul edilen mikroorganizmaların oranı 2018 yılı için %19,9 ve 2019 yılı için %15,6 olarak bulunmuştur. 2020 yılı içerisindeki COVID-19 hastalarında bu oran %29,5 olarak tespit edilmiştir. COVID-19 nedeniyle serviste yatan hastalardan alınan kan kültürlerinde kontaminant mikroorganizmaların üreme oranının önceki iki yıla göre arttığı görülmüştür. Hughes ve ark. (2) ile Spulveda ve ark.(8) yaptıkları çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızla uyumlu olarak kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizmanın KNS olduğu bildirilmiştir. 2019 yılı kan kültürü verilerine bakıldığında kan kültürlerinde kontaminant mikroorganizma üreme oranının bir önceki ve bir sonraki yıllara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Hastanemizde 2018 yılında kontaminasyon oranlarının yüksek çıkması üzerine, kan kültürü almakla görevli personele eğitimler planlanmış ve bunun neticesinde de 2019 yılı içerisinde kontaminasyon oranlarında düşüş sağlanmıştır. Ancak 2020 yılında pandemimin de etkisiyle kontaminasyon oranlarının tekrar yükseldiğini görmekteyiz.

Bizim çalışmamızda solunum yolu örneklerinde en sık üreyen mikroorganizma *C.albicans* (%15) bulunmuştur. Lansbury ve ark. (3) 17 çalışmayı içeren yaptıkları derlemede hasta kültürlerinde en sık rastlanan bakteriyel patojenin *Mycoplasma pneumoniae* olduğunu, ikinci sırada *P.aeruginosa* olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada en sık rastlanan bakteriyel koenfeksiyon etkeninin *Mycoplasma spp.* olduğu bildirilmiştir (7). Sadece solunum yolu örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise en sık rastlanan etkenlerin *S.pneumoniae* ve *K.pneumoniae* olduğu bildirilmiştir (10). Chen ve ark. (11) yaptıkları çalışmada COVID-19 pneumonisi olan 99 hastada en sık rastlanan bakteriyel koenfeksiyon etkenlerinin *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* olduğunu bildirmiştir.

Diğer salgımlarla ilgili çalışmalara bakıldığında influenza ve koenfeksiyon ilişkisinin incelendiği 27 çalışmayı içeren bir derlemede koenfeksiyon sıklığının %2-

65 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada en sık izole edilen bakteriyel etkenlerin *S.pneumoniae* ve *S.aureus* olduğu bildirilmiştir (12). Influenza ile ilgili bir diğer çalışmada da influenzanın *S.aureus* ve *S.pneumoniae* ile birlikteliğinden bahsedilmiştir (13). MERS salgını ile ilgili yapılan 349 hastanın incelendiği bir çalışmada sadece 5 hastada koenfeksiyon etkeninin saptandığı 3'ünün *Mycoplasma* olduğu bildirilmiştir (14). SARS salgını ile ilgili 83 hastalık bir çalışmada tüm hastalarda herhangi bir koenfeksiyon etkeni saptandığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada en sık rastlanan etkenlerin *S.aureus* ve *Stenotrophomonas spp.* olduğu bildirilmiştir (15). SARS salgını ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada 29 hastanın üçünde koenfeksiyon saptanmıştır. Saptanan etkenlerin *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae* ve *Legionella spp.* olduğu bildirilmiştir (16).

Sonuç olarak çalışmamızda kan kültüründe en sık üreyen etkenlerin kontaminant etkenler olduğu görülmüş-

tür. Bu duruma; COVID-19 servislerinde çalışan sağlık personelinin sık olarak değişmesi ve buna bağlı olarak kültür alımlarının profesyonel ekiplerce yapılamaması, bu sağlık personeline kişisel koruyucu ekipman ve el hijyeni konusunda yeterince eğitim verilememiş olması, sağlık personeli başına düşen hasta sayısının fazla olması gibi faktörlerin neden olduğu düşünülmüştür. Özellikle pandemi döneminde olmak üzere bu yüksek kontaminasyon oranının azaltılmasında, kan kültürü alımında görev yapan sağlık personeline daha fazla eğitim verilmesi ve kan kültürlerini almakla sorumlu profesyonel ekiplerin kurulması faydalı olacaktır. COVID-19 pandemisinde koenfeksiyon oranlarının ve üreyen etkenlerin bilinmesinin pandemi ile mücadeleye katkı sağlayacağı aşikardır. Bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar ve meta-analizlerin yapılması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> Son Erişim tarihi: 24/01/2021.
2. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *CMI* 2020; 26: 1395-9.
3. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81: 266-75.
4. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life* 2020; 72: 2097-111.
5. Nori P, Cowman K, Chen V et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42: 84-8.
6. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med* 2020; 9: 2744.
7. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622-9.
8. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58.
9. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-4.
10. Zhu XJ, Ge YY, Wu T et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* 2020; 285: 198005.
11. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
12. Klein EY, Monteforte B, Gupta A et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10: 394-403.
13. Martin-Loeches I, Greve FV, Schultz MJ. Bacterial pneumonia as an influenza complication. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 201-7.
14. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis* 2019; 81: 184-90.
15. Yap FH, Gomersall CD, Fung KS et al. Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 511-6.
16. Jang TN, Yeh DY, Shen SH, Huang CH, Jiang JS, Kao SJ. Severe acute respiratory syndrome in Taiwan: analysis of epidemiological characteristics in 29 cases. *J Infect* 2004; 48: 23-31.