

COVID-19 Tanısı Alan Hastaların Bakteriyel Kültür Örneklerindeki Üremelerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI ¹, Zeliha SEYFİ ¹, Demet GÜR VURAL ¹,
Kemal BİLGİN ¹, Asuman BİRİNCİ ¹

ÖZ

Amaç: Koronavirüsler, *Coronaviridae* ailesine ve *Nidovirales* takımına ait olan zarflı, pozitif polariteli, tek iplikçikli RNA virüsleridir. İnsanlara ve diğer memelilere geniş ölçüde yayılmıştır. Pandemi; bir salgının belirli bir bölgenin dışına taşarak, büyük bir nüfusu etkilemeye başlaması olarak ifade edilir. SARS-CoV-2 virüsü de 2019 yılında başlayarak günümüzde bir pandemiye sebep olmuştur. COVID-19 tanılı hastaların bu tanılara sekonder olarak eklenen bakteriyel enfeksiyonların hastalığın prognozunu kötü etkileyeceği düşünülmektedir. Bu çalışmada amacımız COVID-19 tanısı almış olan hastaların klinik örneklerindeki bakteriyel üremeleri ve antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 20.06.2020 – 31.12.2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve COVID-19 tanısı almış olan hastaların Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerindeki bakteriyel üremeler değerlendirildi.

Bulgular: COVID-19 tanısı almış 102 hastanın, kültür örneklerinden 215’inde bakteriyel üreme saptandı. Hastaların 61’i erkek (%59,8), 41’i (%40,2) kadın hastaydı. Bu hastaların üçü <18 yaş, yedisi 18-49 yaş, 31’i 50-64 yaş, 46’sı 65-79 yaş, 15’i ≥ 80 yaş aralığındaydı. Üremesi olan kültürlerin %60,4’ü kan, %18,6’sı idrar, %16,7’si trakeal aspirat, %2,32’si balgam, %1,86’sı beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürüdür. Tüm örneklerde üreyen etkenler arasında birinci sırada %43,2 ile koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) yer alırken, ikinci sırada %9,3 ile *Klebsiella pneumoniae*, üçüncü sırada %8,83 ile *Escherichia coli* yer almıştır.

Sonuç: SARS-CoV-2 virüsünün yol açtığı COVID-19 viral enfeksiyonunun immün sistem üzerindeki etkilerinden dolayı sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Şüpheli duyulan hastaların sekonder bakteriyel enfeksiyon açısından değerlendirilip zamanında ve uygun tedavi verilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması yönünden katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; bakteriyel enfeksiyon; koronavirüs; antibiyotik direnci

Investigation of Growth and Antibiotic Susceptibility in Bacterial Culture Samples of Patients Diagnosed with COVID-19

ABSTRACT

Aim: Coronaviruses are enveloped, positive-polar, single-stranded RNA viruses belonging to the *Coronaviridae* family and the order *Nidovirales*. The SARS-CoV-2 virus has caused a pandemic, starting in 2019. In this study, our aim is to evaluate the bacterial growth and antibiotic susceptibility in clinical samples of patients diagnosed with COVID-19.

Material and Methods: In this study, bacterial growths in samples sent to the Microbiology Laboratory of patients who were admitted to the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between 20.06.2020 - 31.12.2020 and who were diagnosed with COVID-19 were evaluated.

Results: Bacterial growth was detected in 215 samples of 102 patients diagnosed with COVID-19 and 61(59.8%) of the patients were male and 41(40.2%) were female. Three of these patients are under 18 years old, seven are between the ages of 18-49 years old, 31 are between the ages of 50-64 years old, 46 are between the ages of 65-79 years old, 15 are over 80 years. 60.4% of the cultures are from blood, 18.6% urine, 16.7% tracheal aspirate, 2.32% sputum, 1.86% cerebrospinal fluid (CSF). Among the growth agents in all samples, coagulase negative staphylococci (CNS) were in the first place with 43.2%, *Klebsiella pneumoniae* was in the second place with 9.3%, and *Escherichia coli* was in the third place with 8.83%.

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Samsun, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, e-mail: yeliztanriverdi@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 30.06.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 10.01.2022

Conclusion: It is thought that the COVID-19 viral infection caused by the SARS-CoV-2 virus predisposes to secondary bacterial infections due to its effects on the immune system. Evaluation of suspected patients in terms of secondary bacterial infection and timely and appropriate treatment will contribute to reducing mortality and morbidity.

Keywords: COVID-19; bacterial infections; coronavirus; antibiotic resistance.

GİRİŞ

Koronavirüs'ler, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae; sadece memelileri enfekte eden alfa-koronavirüsleri ve beta- koronavirüsleri ile hem memelileri hem de kuşları enfekte eden gamma-koronavirüsleri ve delta-koronavirüsleri içerir. İnsan koronavirüs E229 ve NL63 alfa-koronavirüs grubundan; OC43, HKU1 ve tüm yeni koronavirüsler (SARS-CoV-2 dahil) beta-koronavirüs grubundandır (1). Alfa-koronavirüsler asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyonlara neden olurken, beta -koronavirüsler daha ciddi hastalıklara ve ölümlere neden olabilir (1-2).

Koronavirüsler insanlarda esas olarak hafif solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlara sebep olurlar. Mevsimsel koronavirüs vakalarının çoğu asemptomatik şekilde kalmaktadır. Son yıllarda üç yeni beta-koronavirüs türü ortaya çıkmıştır. Bunların ilk ikisi şiddetli akut solunum sendromu virüsü (SARS) ve orta doğu solunum sendromu virüsüdür (MERS). Bu türler yüksek vaka ve ölüm oranları gösteren önemli salgınlara neden olmuştur. Günümüzde son olarak 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde yeni tip koronavirüs SARS-CoV-2 ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2 insanlarda salgın yaratıp kıtalar arasında yayılmıştır. Bunun sonucunda Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (3-4). SARS-CoV-2'nin sebep olduğu hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu ve ölüm gelişebilmektedir. Solunum yolu viral etkenleri çeşitli immün mekanizmalar ile sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturarak mortalitenin ve morbiditenin artmasına yol açtığı, COVID-19 tanısına sahip hastaların mortalitelerini etkileyen risk faktörleri arasında gelişen sekonder enfeksiyonlara bağlı ölüm ve ventilatörle ilişkili pnömoni geliştiği bildirilmiştir (4).

Bu çalışmada amacımız COVID-19 tanısı almış olan hastalardan elde edilen klinik örneklerin kültürlerindeki bakteriyel üremeleri değerlendirerek, bakteriyel etkenlerin dağılımının belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 20.06.2020 – 31.12.2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve COVID-19 tanısı almış olan 102 hastanın, Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerinin kültürlerindeki bakteriyel üremeler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların solunum yolu örneklerinden SARS-CoV-2 RNA tespiti için BioSpeedy COVID-19 RT-PCR (Bioeksen, Türkiye) kiti kullanılarak

çalışılmıştır. Bakteriyel kültür için gönderilen örnekler %5 koyun kanlı agara (Biomeriux, Fransa), eozin-metilen blue agara (Biomeriux, Fransa) ve çikolata agara (Biomeriux, Fransa) ekilmiştir. Kan kültür örnekleri BacT/Alert (Biomeriux, Fransa) kan kültür sisteminde işleme alınmıştır. Bakterilerin tanımlanması Vitek MS (Biomeriux, Fransa) ve antibiyotik duyarlılıkları ise Vitek2 Kompakt (Biomeriux, Fransa) otomatize sistemleri ile çalışılmıştır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (B.30.2.ODM.0.20.08/194).

BULGULAR

Çalışmaya 102 hastanın 215 kültür örneği dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 61'i (%59,8) erkek, 41'i (%40,2) kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastalarımızın %14,7'si ≥ 80 yaş, %45'i 65-79 yaş, %30,3'ü 50-64 yaş, %6,8'i 18-49 yaş, %2,9'u ≤ 18 yaş grubu hastalardan oluşmaktadır. Örneklerin 147'si(%68,3) yoğun bakım ünitesinde (YBÜ), 68'i(%31,6) ise YBÜ dışındaki COVID-19 servislerinde yatan hastalardan elde edilmiştir.

Üreme saptanan en sık örnek kan kültürü örneği (130, %33,02) olurken onu idrar (40, %18,6) ve trakeal aspirat örnekleri (36, %16,7) takip etmiştir (Tablo 1).

Kültür örneklerinde birinci sırada üreyen etken %43,2 ile koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) olmuştur, ikinci sırada %9,3 ile *Klebsiella pneumoniae*, üçüncü sırada %8,83 ile *Escherichia coli* yer almıştır (Tablo 1).

Kan örneklerinde %70 ile birinci sırada izole edilen bakteri KNS'ler, idrar örneklerinde %40 ile *E. coli*, balgam örneklerinde %40 ile *Pseudomonas aeruginosa* ve trakeal aspirat örneklerinde %19,4 ile *Acinetobacter baumannii* olmuştur. BOS örneklerinde *A. baumannii*, KNS'ler, Gram pozitif basil ve *Chryseobacterium spp.* eşit oranda (%25) izole edilmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı *E. coli* izolatlarında %52,6, *K. pneumoniae* izolatlarında %85 olarak saptanmıştır. *E. coli*'de en yüksek direnç oranı ampisiline (%63,15) karşı saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında duyarlılık oranı en yüksek olan antibiyotikler ise karbapenemler [Ertapenem (%0), imipenem (%10,5), meropenem (%5,2)] ve amikasin (%5,2) olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarında amoksisilin-klavulanik aside (%90) ile en yüksek direnç oranı saptanmıştır. Duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotikler ise gentamisin (%25) ve trimetoprim-sulfametaksazol (%25) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

A. baumannii ve *P. aeruginosa* izolatlarında direnç oranı levofloksasine karşı (%93,3, %55,5) saptanmıştır. *A. baumannii* izolatlarının karbapenem grubuna direnci %86,6 olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa*, piperasilin-tazobaktam %44,4 dirençli iken sefepim, seftazidim ve imipenem karşı direnç saptanmıştır. *S. maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol'e karşı direnç saptanmamıştır (Tablo 2).

Gram pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un yüksek düzey gentamisine direnç oranları sırayla %28,5 ve %33,3'tür. *E. faecalis* izolatlarında vankomisin direnci saptanmamışken, *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnci %8,3 oranında bulunmuştur. *Staphylococcus aureus* izolatlarında

metisilin direnci %57,1 KNS izolatlarında ise %49,4 olarak tespit edilmiştir. Vankomisin ve teikoplanine karşı direnç saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Örnek türüne göre mikroorganizma dağılımı

Mikroorganizma	Örnek Türü					
	Kan	İdrar	TAK*	Balgam	BOS*	Toplam
KNS*	91	1	-	-	1	93
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	8	6	1	-	20
<i>Escherichia coli</i>	1	16	2	-	-	19
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	2	7	-	1	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2	6	1	-	14
<i>Enterococcus faecium</i>	7	4	1	-	-	12
Gram pozitif basil	6	-	4	1	1	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	3	2	-	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	5	-	-	-	7
<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	-	2	-	-	2
<i>Morganella morganii</i>	-	1	-	-	-	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Micrococcus spp.</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	-	-	-	-	1
<i>Enterococcus raffinosus</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	-	-	1	-	-	1
<i>Chryseobacterium spp.</i>	-	-	-	-	1	1
<i>Salmonella enterica</i>	-	-	1	-	-	1
oplam	130	40	36	5	4	215

*BOS: Beyin omurilik sıvısı, KNS: Koagülaz negatif stafilokok, TAK: Trakeal aspirat

Tablo 2. *Enterobacterales* ailesinin ve Non-fermentatif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Bakteri (n)			
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ampisilin	100	63,15	-	-
Amoksisilin-klavulanik asit	90	47,3	-	-
Sefuroksim	80	57,8	-	-
Seftriakson	70	47,3	-	-
Siprofloksasin	65	52,6	40	0
Meropenem	50	5,2	86,6	11,1
Piperasilin Tazobaktam	40	21,05	-	44,4
Seftazidim	40	36,8	40	0
İmipenem	35	10,5	86,6	0
Ertapenem	35	0	-	-
Nitrofuration	35	5,2	-	-
Amikasin	30	5,2	73	11,1
Fosfomisin	30	15,7	-	-
Gentamisin	25	5,26	46,6	11,1
Trimetoprim-Sulfametoksazol	25	26,3	40	-
Piperasilin	-	-	-	0
Sefepim	-	-	-	0
Levofloksasin	-	-	93,3	55,5

Tablo 3. Stafilokok ve Enterokok grubunun antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Bakteri (n)			
	KNS (93)	<i>S. aureus</i> (14)	<i>E. faecium</i> (12)	<i>E. faecalis</i> (7)
Metisilin	49,4	57,1	-	-
Eritromisin	44,08	14,2	-	-
Siprofloksasin	34,4	7,14	91,6	28,5
Tetrasiklin	25,8	0	-	-
TMP-SXT	15,05	0	-	-
Linezolid	8,6	0	0	14,2
Teikoplanin	0	0	16,6	0
Vankomisin	0	0	8,3	0
Penisilin	-	35,7	-	-
Ampisilin	-	-	91,6	0
Gentamisin (Yüksek düzey)	-	-	33,3	28,5

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokoklar, TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

TARTIŞMA

COVID-19, tüm dünyayı tehdit eden yeni bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların beraberliği uzun süreli hastane yatışlarına, mortalite ve morbidite oranlarının artmasına neden olmuştur. COVID-19 hastalığına eklenen ikincil bakteri enfeksiyonları hasta prognozunu ve tedavi sürecini etkilemiştir. Wang ve arkadaşlarının (5) yaptığı retrospektif bir çalışmada COVID-19 hastalarında görülen en sık komplikasyonun bakteriyel enfeksiyon (%42,8) gelişmesi olduğu görülmüştür. He ve arkadaşları (6) yaptıkları retrospektif çalışmada en sık görülen ko-enfeksiyonların pnömoni (%32,3), ardından bakteriyemi (%24,6) ve idrar yolu enfeksiyonu (%21,5) olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise en sık görülen sekonder enfeksiyon bakteriyemidir (%60,4), bunu solunum yolu enfeksiyonları (%19,06) ve idrar yolu enfeksiyonları (%18,6) izlemiştir.

Çalışmamızda COVID-19 tanısı almış 102 hastanın çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 215 bakteriyel üreme saptanmıştır. Sharifipour ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada COVID-19 tanısı almış 19 hastanın 17'sinde (%90) *A. baumannii* etken olarak bulunmuş ve alt solunum yolu örneklerinde bakteriyel ko-enfeksiyon etkeni olarak birinci sırada yer almıştır. Kolistine %52 direnç saptanırken, çalışılan diğer tüm antibiyotiklere yüksek düzey direnç görülmüştür. Yine Sharifipour ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada iki (%10) hastada *S. aureus* alt solunum yolu örneklerinde bakteriyel ko-enfeksiyon etkeni olarak bulunmuştur. Bunlardan biri metisilin dahil çalışılan antibiyotiklere duyarlı, diğeri ise vankomisin, tetrasiklin dışında çalışılan antibiyotiklere ve metisiline dirençli görülmüştür. Lansbury ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarında bakteriyel etken olarak ilk sırada %42 ile *Mycoplasma pneumoniae*, ardından %12 *P. aeruginosa*, %12 *Haemophilus influenzae* izole edilmiştir. Araç ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada, COVID-19 tanısı almış 78 hastanın kültür örnekleri incelendiğinde sekiz kan kültürü üremesi saptanmış, bunların üçünde (%38) *K. pneumoniae* üremesi saptanmış ve en fazla üreyen mikroorganizma olmuştur. Li ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarında izole edilen bakteriler arasında gram negatif bakteriler %85,5'i oluşturan ana bakterilerdir. Bunların arasında %35,8 ile *A. baumannii* ilk sırada yer alırken, %30,8 ile *K. pneumoniae* ikinci sırada yer aldığı belirtilmiştir, karbapenem direnç oranları sırasıyla %91,7 ve %76,6 olarak saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada solunum yolu örneklerinden (trakeal aspirat ve balgam) en çok izole edilen bakteriler %17 ile eşit oranda *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus* olarak bulunmuştur. Kan örneklerinde en çok izole edilen bakteri %70 oran ile KNS grubudur. Genel olarak bütün örnek türlerinde en sık izole edilen bakteri grubu %43,25 oranında KNS grubudur. Yine Li ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı *E. coli* izolatlarında %75'tir. Bizim yaptığımız çalışmada ise bu oran %52,6'dır. *E. coli* izolatlarının en duyarlı antibiyotik ise karbapenemler (%0-5,2) ve amikasin (%5,2) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılığdır. Bu nedenle kültürde üreme saptanan her bakterinin etken olup olmadığı değerlendirilememiştir. Ancak bu konuda ülkemizde yayınlanmış fazla çalışma olmaması çalışmamızın artı yönüdür.

COVID-19 hastaları arasında hayatını kaybedenlerde sekonder enfeksiyon oranının %50'ye kadar çıkabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastaların sekonder bakteriyel enfeksiyon açısından değerlendirilip zamanında ve uygun tedavi verilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması yönünden katkı sağlayacaktır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: Y.T.Ç.; Tasarım: Y.T.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Z.S.,K.B.; Analiz ve/veya Yorum: Z.S.,K.B.; Makale Yazımı: Y.T.Ç.; Literatür Taraması D.G.V., Z.S.; Eleştirel İnceleme: K.B.,A.B., D.G.V.

KAYNAKLAR

1. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinic Immun.* 2020; 108448.
2. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017.
3. Gürlevik SL. Koronavirüsler ve Yeni Koronavirüs SARS-CoV-2. *Cocuk Enf Derg.* 2020; 14(1): 46-8.
4. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Ankara: T. C. Sağlık Bakanlığı Halka Sağlığı genel Müdürlüğü [Son güncellenme tarihi: 07.12.2020; 15.03.2021]. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/COVID19re hberigenelbilgiler epidemiyoloji vetanipdf.pdf>
5. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020; 80(6): 639-45.
6. He Y, Li W, Wang Z, Chen H, Tian L, Liu D. Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Cont & Hosp Epidemiol.* 2020; 41(8): 982-3.
7. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1): 1-7.
8. 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(2): 266-75.
9. Araç E, Doğan M, Taşbent FE, Feyzioğlu B. COVID-19 tanili hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyon oranları. <http://www.covid19symposium.com/wp-content/uploads/2020/06/P60.pdf>
10. Li C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microb Immunol and Infect.* 2020; 53(4): 505-12.