

Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonu: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu-Koronavirüs Enfeksiyonu

Seza İnal

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

“Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus” (MERS-CoV) 2012 yılında şiddetli solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle Suudi Arabistan’da ölen bir hastadan izole edilen yeni bir virüstür. Arap Yarımadası’ndaki develerde ortaya çıkan MERS-CoV enfeksiyonu, pandemi yapma potansiyeli nedeniyle, bütün insanlığı tehdit eder hale gelmiştir. Koronavirüsler yıllar boyunca insanların üst solunum yolunda ve gastrointestinal sistemde hafif enfeksiyon etkeni olarak bilinirken, ölümcül ve insandan insana yayılabilme özelliği nedeniyle yeni bir üye olarak MERS-CoV dünya için korkulan bir salgın etkeni olmuştur. Genomik çalışmalar MERS-CoV’un yarasalarda etken olan betacoronaviruslardan köken aldığını ve daha sonra develere adapte olduğunu düşündürmektedir. Virüs develerden insana veya insandan insana bulaşabilmektedir, ancak virüsün bulaşma yolları halen açık değildir. Dünya Sağlık Örgütü bu güne kadar laboratuvar tanısı doğrulanmış 1791 MERS-CoV olgusu tespit edildiğini ve bunların 640’ının öldüğünü (olgu fatalite hızı %36) bildirmiştir. İlk MERS-CoV olgusu bildirildikten sonraki 4 yıl içinde ortaya çıkan bu hastalar; Avrupa, Asya ülkeleri ve ABD dahil, 26 farklı ülkeden bildirilmiş, bu ülkelere Orta Doğu ülkelerinden gelmiş veya gelenlerle temas etmiş olgulardır. Hastalığın klinik tablosu asemptomatik enfeksiyondan ölüme yol açabilen ağır solunum yetmezliği ve multiorgan disfonksiyonuna kadar değişebilen bir yelpazededir. Bugün MERS-CoV enfeksiyonuna özgü bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenle yeni enfeksiyon gelişmesini önlemek ve özellikle de sağlık kurumlarında enfeksiyon kontrolünü sağlamak için yapılacak çalışmalar; MERS-CoV ile mücadelenin temelini oluşturmaktadır. MERS-CoV enfeksiyon salgını zaman içinde şiddetini kaybetmiş gibi görünse de, hala dünyanın uzak bölgelerine yayılma potansiyeli taşımaktadır. Bu makalede, MERS-CoV enfeksiyonu hakkında epidemiyolojik, virolojik, klinik, tanısal, tedavi ve korunmaya ilişkin yeni tıbbi bilgiler gözden geçirilerek derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: koronavirüs enfeksiyonları, MERS, MERS-CoV, Ortadoğu solunum yetmezliği koronavirüsü

ABSTRACT

Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Infection

The Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) is a new virus isolated from a fatal respiratory infection patient in Saudi Arabia, in 2012. After MERS-CoV infection had originated from dromedary camels as a zoonotic disease in Arabian Peninsula, it became a threat for humankind with pandemic potential with an evil face of coronaviruses, known as pathogens for mild diseases involving upper respiratory or gastrointestinal tract in humans. Genomic researches suggested that, the MERS-CoV, the new and nasty member of coronaviruses, was originated from bat betacoronaviruses, before the pathogen has adapted to dromedary camels. Humans can acquire the virus from both camels and humans, although the mode of transmission still is not well understood. The WHO announced 1791 laboratory confirmed MERS-CoV cases with 640 deaths (case fatality rate 36%) in 26 countries, from Europe, USA and Asia in people who traveled from the Middle East or their contacts, after the first MERS-CoV case was reported four years ago. Clinical manifestations have a wide spectrum from asymptomatic disease to acute respiratory failure and multiorgan dysfunction leading to death. There is no specific treatment modality for MERS-CoV infection. Thus, infection prevention and control measures are essential to prevent transmission, especially in health care settings. Although MERS-CoV outbreak has subsided in time, it still carries a potential to spread to remote parts of the world. In this article, we reviewed current knowledge on epidemiology, virology, clinical manifestations, diagnostic, therapeutic and preventive medicine for MERS-CoV infection.

Keywords: middle east respiratory syndrome, MERS, MERS-CoV, middle east respiratory syndrome coronavirus, coronavirus infections

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV) 21. yüzyılda keşfedilmiş ve

1960’dan sonra insanlarda hafif solunum yolu hastalıklarına neden olduğu anlaşılmış, tüm dünyada yaygın bulunan virüslerdir ⁽¹⁾. Daha önce insanlarda yal-

Alındığı Tarih: 05.08.2016

Kabul Tarihi: 01.09.2016

Yazışma adresi: Dr. Seza İnal, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
e-posta: Asezainal@gmail.com

nızca coronavirus 229E ve OC43 tipleri ile hastalık yaptığı bilinirken, 2002 yılında büyük önem kazandı. Çin’de Guangdong eyaletinde ortaya çıkıp, bütün dünyayı tehdit eden bu enfeksiyon, bir yıl içinde 30 ülkeye yayılarak, aralarında sağlık çalışanlarının da bulunduğu 8373 kişide hastalığa ve 774 kişinin ölümüne yol açtı^(2,3). Bu salgın dünya çapında turizm ve seyahat kısıtlamaları ile birlikte, birçok ülkede yatırım ve ticaret anlaşmalarının bozulmasına ve maddi zarara neden oldu. Yüksek mortalite ile seyreden ağır zoonotik pnömoni tablosuyla tüm dünyayı tehdit eden bu hastalığa “Severe Acute Respiratory Syndrome” (SARS) adı verildi (Türkçe olarak akut şiddetli solunum yetmezliği sendromu olarak dile getirilebilir). Bilim insanları, bu sendroma yol açan etkenin, önceden insanda hastalık yaptığı bilinmeyen yeni bir CoV varyantı olduğunu kısa sürede ortaya çıkardılar ve bu varyanta SARS-CoV adı verildi. Neyse ki, korkutucu senaryolar gerçekleşmedi ve SARS, alınan önlemler sayesinde 2003 yazında ortadan kayboldu.

Koronavirüslerin insanlarla olan macerası bu kadarla kalmadı ve dünya çapındaki tehditlerinden on yıl sonra, yeni bir coronavirus, daha korkutucu bir senaryo ile sahneye çıktı. 2012 yılının Haziran ayında, Suudi Arabistan’da pnömoni ve böbrek yetmezliği ile kaybedilen bir viral pnömoni olgusunda yeni bir coronavirus tespit edildiği bildirildi⁽⁵⁾. Birkaç gün sonra Suudi Arabistan’a seyahatten dönen Katarlı bir hastanın, çok benzer belirtilerle kaybedildiği rapor edildi⁽⁶⁾. Bundan kısa süre önce, 2012 yılının Nisan ayında, Ürdün’de bir yoğun bakım çalışanları arasında ortaya çıkan bir salgında, enfeksiyonlu olguların saklanmış serumlarında da bu yeni coronavirusun varlığı doğrulandı. İzole edilen bu yeni virüs, C kökeninden yeni bir betacoronavirus idi ve önce tespit edilen merkezin (Erasmus Medical Center) adına atfen coronavirus-EMC adı verildi⁽⁷⁾. Kısa sürede Arap Yarımadası’nda ortaya çıkan bu gizemli ve ölümcül viral pnömoni salgımından sorumlu olan bu yeni koronavirüse Türkçede “Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu koronavirüsü” olarak dile getirilebilen, “Middle East respiratory syndrome coronavirus” (MERS-CoV) adı verildiği açıklandı⁽⁸⁾.

Viroloji

CoV, Nidovirales takımında yer alan, zarflı, tek sarmallı, pozitif RNA virüsleridir^(1,4). Viryon sferiktir ve çepeçevre dikey olarak yerleşmiş glikoproteinler (S) virüse adını veren, kendine özgü taç (korona) görünümünü verir. CoV birçok hayvan türünde (sıçan, fare,

tavuk, hindi, çeşitli kuş türleri, deve, diğer geviş getirciler, beyaz balina, köpek, kedi, tavşan, domuz, vb.) solunum yolu hastalıkları veya gastroenterite neden olurlar⁽⁹⁾. İnsanlarda CoV enfeksiyonları esas olarak solunum yolu ve gastrointestinal sistemi tutulumuyla, çoğunlukla hafif, kendiliğinden iyileşen hastalıklar yaparken, ender olarak daha ağır, solunum yetmezliği ve renal tutulumla giden ölümcül seyir de gösterir.

CoV içinde dört genus vardır: alfa-CoV (grup 1), beta-CoV (grup 2), gama-CoV (grup 3) ve delta CoV (grup 4). Filogenetik harita içinde, beta-CoV arasında A, B, C, D kökenleri bulunmakta ve MERS-CoV, insanda hastalık yapan diğer beta-CoV’dan (SARS-CoV, OC43, HKU1) uzak, yarasalarda bulunan CoV’lara daha yakın olarak yer almaktadır. Beta-CoV içinde, C kökenleri arasında insanda hastalık yapan koronavirüstür^(5,9-11). Dünyanın birçok farklı bölgesinde yaşayan yarasalarda genetik olarak yakın CoV saptanmışsa da, Arap Yarımadası’nda MERS-CoV’un ara konağının tek hörgüçlü deve (hecin) olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾.

MERS-CoV insanda silyasız bronş epiteli üzerinde reseptör olarak dipeptidilpeptidaz 4 (DPP4 veya CD26 olarak bilinir) molekülüne bağlanır⁽¹³⁾. Tropizm gösterdiği hücrelerin çeşitliliğinin, diğer CoV’un hepsinden fazla olduğu saptanmış, aynı çalışmada solunum yolu, böbrek, bağırsak, karaciğer hücreleri ve histiyositlere bağlandığı ancak alt solunum yolu hücrelerine bağlanmadığı bildirilmiştir. Ancak başka bir çalışmada, bronş epitel hücrelerinin de duyarlı olduğu saptanmıştır⁽¹⁴⁾. İnsan dışındaki primatlar, domuz, yarasa, misk kedisi, tavşan ve at hücreleri de MERS-CoV’a duyarlıdır^(1,4,15).

Patogenez

MERS-CoV enfeksiyonunun patogenezi halen tam açıklanamamıştır. Virüs semptomatik bir hastanın alt solunum yollarında (trakeal aspirat, balgam veya bronkoalveoler lavaj sıvısı) bol miktarda bulunur, kolaylıkla saptanabilir ve bu salgılarda haftalarca kalabilir⁽¹⁶⁾. Alt solunum yolu salgılarında virüsü atılımı, üst solunum yolu salgısı, serum veya dışkıda atılan miktardan en az iki kat daha fazladır ve hastalık şiddetinin atılan virüs miktarı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Virüs atılımının hem asemptomatik bir sağlık çalışanında hem de bir diğer hastada 4-6 hafta kadar sürdüğü gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

DPP4 reseptörü develerde üst solunum yolunda bu-

lunur, oysa insanlarda alt solunum yollarında mevcuttur ve üst solunum yollarında yoktur. İnsandan insana bulaşmanın az olmasının nedeninin reseptör dağılımındaki bu farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir⁽¹⁹⁾.

MERS enfeksiyonu ile ilgili az sayıda otopsi ve biyopsi raporu vardır. Solunum ve böbrek yetmezliği nedeniyle ölen bir hastanın biyopsisinde, akciğerde diffüz alveoler hasar, akciğer epitel hücreleri ve pnömositlerde bol miktarda viral antijen bulunduğu tespit edilmiştir⁽²⁰⁾. Ancak, aynı hastada böbrek yetmezliği gelişmesine rağmen, böbrek, karaciğer ve beyinde viral antijen saptanmamıştır.

Patogenezin açığa kavuşturulması için hayvan çalışmaları yürütülmüştür. Fare, kobay ve dağ gelinciği MERS-CoV'a duyarlı değildir, ancak DPP4 reseptörü taşıyacak şekilde üretilen farelerde insan akciğerine benzer bulgular saptanmıştır⁽²¹⁾. Tavşanlar duyarlıdır ve tavşanlara MERS-CoV inoküle edildikten sonra, akciğerlerinden virüs atılımı saptanmasına rağmen, ortaya çıkan enfeksiyon tablosu ve histopatolojik bulgular çok zayıftır⁽²²⁾.

İnsan dışındaki primatlarda yapılan hayvan çalışmaları enfeksiyon patogenezi ve seyri açısından bilgi vermiştir⁽²³⁻²⁶⁾. Makaklarda yürütülen ilk çalışmada, intratekal, intranazal, oral ve oküler yollarla MERS-CoV inoküle edilen hayvanlarda, 24 saatte iştahsızlık, ateş, takipne, öksürük, piloereksiyon ve kambur duruş ortaya çıkmıştır⁽²³⁾. Akciğer grafisinde yama tarzında pulmoner infiltrasyon ve interstisyel çizgilenmede artış saptanmıştır. Postmortem incelemede akciğerlerde yaygın şekilde, birbirleriyle birleşmeye meyilli multifokal lezyonlar belirlenmiştir. Histopatolojik incelemede akut interstisyel pnömoni ile uyumlu, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonları gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada, Rhesus makakları geçici bir alt solunum yolu enfeksiyonuna yakalanmıştır⁽²⁴⁾. Klinik bulgular, virüs atılımı, solunum yollarına ait dokularda viral replikasyon, gen ekspresyonu, histolojik olarak enflamasyon bulguları, sitokin ve kemokin değişiklikleri başlangıçtan 1 gün sonra en yüksek seviyeye ulaşmış ve sonraki günlerde hızla düzelmiştir. Postmortem incelemede alveollerde tip I ve II pnömositlerde viral replikasyonla birlikte, hafiften ağıra kadar değişen multifokal interstisyel pnömoni saptanmıştır. Marmosetlerde gelişen enfeksiyon kliniği de, patolojik bulgular da daha şiddetlidir⁽²⁶⁾.

Epidemiyoloji

MERS-CoV ilk enfeksiyonlu olgunun ProMed Mail aracılığıyla dünyaya duyurulduğu 20 Eylül 2012'den itibaren, 23 Haziran 2016 tarihine kadar 26 ülkeden olgu ihbarı yapılmıştır^(1,27). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) belirtilen tarih aralığında, MERS-CoV enfeksiyonu kanıtlanmış hasta sayısının 1791 olduğunu ve bunlardan 640'ının yaşamını kaybettiğini (olgu fatalite hızı %36) bildirmektedir⁽²⁷⁾. Olgu sayısının bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir⁽²⁸⁾. Olguların büyük bölümünün hastalığa yakalandığı ve tanı aldığı ülke Suudi Arabistan Krallığı'dır⁽¹⁾. Bunun dışındaki olguların büyük çoğunluğu, Birleşik Arap Emirlikleri (BAE), Katar, Ürdün, Umman, Lübnan, Yemen, İran ve Kuveyt'te tespit edilmiştir. Arap Yarımadası'na seyahat ettikten sonra MERS-CoV enfeksiyonu saptanan olguların bildirildiği diğer ülkeler Mısır, Tunus, Cezayir, Almanya, İtalya, Fransa, Birleşik Krallık, Yunanistan, Malezya, Filipinler, ABD, Hollanda, Avusturya, Türkiye, Tayland, Çin ve Güney Kore Cumhuriyeti'dir^(1,27). 2015 yılının Haziran ayından itibaren, Arap Yarımadası dışındaki en büyük MERS-CoV salgını Güney Kore'de ortaya çıkmıştır⁽²⁹⁾. Bu salgında bir yıl içinde, 182 olgunun tanısı kesinleşmiş, 33 hasta kaybedilmiştir. Güney Kore Sağlık Bakanlığı ve DSÖ iş birliğiyle, 13500 temaslı bireyin takip dönemini tamamladığı, 2400 temaslı kişinin takip altında tutulduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde de tespit edilen tek olgu, Suudi Arabistan'da, Cidde'de seyahatte iken, 25 Eylül 2014'te hastalığa yakalanan ve Hatay'a nakledildikten sonra, 11 Ekim 2014'te yaşamını kaybeden 42 yaşındaki erkek hastadır⁽³⁰⁾.

Saptanan olguları değerlendirerek yapılan tahminler, MERS-CoV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve pandemiye yol açma olasılığının az olduğunu düşündürmektedir^(31,32). Ancak enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum olmaz ise, salgın olasılığının daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır⁽²⁸⁾.

MERS-CoV enfeksiyonları yılın her döneminde bildirilmekle birlikte, mevsimsel patern gösterdiğine dair bulgular vardır. İlk olgular 2012 yılı Nisan-Haziran ayları arasında ortaya çıkmıştır^(5,6). 2013 ve 2014 yıllarında da Nisan-Mayıs ayları arasında olgu sayısında artış görülmüştür⁽²¹⁾.

MERS-CoV için başlıca hayvan ara konağın Arap

Yarımadası'nda çok sayıda bulunan, tek hörgüçlü deve olduğuna ilişkin kanıtlar vardır ^(1,12,21). Yarasalarda yapılmış viral genom çalışmalarında, MERS-CoV insan izolatları ile homoloji gösteren türümsümler saptanması, virüsün develere geçmeden önceki atalarının rezervuarının yarasalar olduğunu akla getirmiştir ⁽³³⁾. MERS-CoV'un yarasa kültüründe kolaylıkla üremesi de bu görüşü desteklemektedir ⁽¹⁵⁾. Hastalığın seyrek de olsa, kişiler arası temas ile bulaşabildiği, hem aile içinde hem de nozokomiyal bulaşmayı işaret eden kümelenmeler olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur ⁽³⁴⁻³⁷⁾. Primer enfeksiyonlu 34 olgu ile kontrol grubundaki 116 kişi karşılaştırılarak primer enfeksiyon için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, çok değişkenli analiz yapıldığında, hastalıktan önceki 14 gün içinde deve ile temas, DM, kalp hastalığı ve sigara içme öyküsünün MERS-CoV enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir ⁽³⁸⁾. MERS-CoV enfeksiyonu yaşlılarda ve altta yatan başka hastalığı olanlarda daha ağır klinik seyir ve ölüme yol açmaktadır ⁽¹⁾.

Suudi Arabistan'da yürütülen serolojik çalışmalarda MERS-CoV antikörlerinin prevalansı düşüktür ^(39,40). Suudi Arabistanlı genel popülasyonu temsil eden (10.009 kişi) bir çalışmada, seropozitiflik oranı genel popülasyonda %0,15, deve çobanları ve kesimevi çalışanlarında %3,1 bulunmuştur ⁽⁴¹⁾. Suudi Arabistan'a hac ziyareti için gelen hacılardan (22 ülkeden 5235 hacı), geliş ve dönüşte alınan nazofaringeal örneklerde MERS-CoV için "Real Time Reverse Transcriptase Polimerase Chain Reaction" (rRT-PCR) ile pozitiflik saptanmamıştır ⁽⁴²⁾.

Epidemi ve pandemi olasılıkları dikkate alınarak, DSÖ ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (US Centers for Disease Control and Prevention; CDC) tarafından, MERS-CoV enfeksiyonu için şüpheli, olası ve doğrulanmış enfeksiyon olgusu tanımları yayınlanmıştır ^(43,44). DSÖ MERS-CoV olgu tanımları Tablo'da sunulmaktadır.

DSÖ ve CDC son 14 gün içinde Suudi Arabistan veya komşu sayılabilecek ülkelerde (Bahreyn, Irak, İran, İsrail, Ürdün, Kuveyt, Lübnan, Umman, Filistin Toprakları, Katar, Suriye, BAE ve Yemen) yaptığı seyahatten dönen bireylerde, ateş gözlemlendiğinde MERS-CoV enfeksiyonunun kesinlikle düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir ⁽⁴⁵⁾.

Klinik Belirti ve Bulgular

MERS-CoV enfeksiyonu laboratuvar yöntemiyle

Tablo. DSÖ MERS-CoV olgu tanımları.

Kesin Olgu	Enfeksiyon belirti ve bulgusu olsun ya da olmasın, MERS-CoV enfeksiyonu laboratuvar tetkikiyle doğrulanmış olan kişi
Muhtemel Olgu	
Tanım 1	Klinik, radyolojik veya histopatolojik olarak pulmoner parankimde hastalık bulguları saptanmış olan (pnömoni veya ARDS vb) ateşli akut solunum yolu hastalığı olan VE Kesin MERS-CoV enfeksiyonu saptanmış bir olgu ile doğrudan epidemiyolojik bağlantısı2 bulunan VE MERS-CoV test sonucunun tek bir örnekte negatif3 bulunarak yetersiz veya anlamsız4 bulunduğu, ya da testin yapılmadığı kişiler
Tanım 2	Klinik, radyolojik veya histopatolojik olarak pulmoner parankimde hastalık bulguları saptanmış olan (pnömoni veya ARDS vb) ateşli akut solunum yolu hastalığı olan VE Ortadoğu'da veya yakın zaman içinde MERS-CoV'un insanlarda veya develerde hastalık yaptığı bilinen ülkelere yaşamakta olan veya bu ülkelere seyahat etmiş VE MERS-CoV testi anlamsız sonuçlanmış kişi
Tanım 3	Herhangi bir şiddette seyreden akut solunum yolu hastalığı olan VE Kesin MERS-CoV enfeksiyonu saptanmış bir olgu ile doğrudan epidemiyolojik bağlantısı2 bulunan VE MERS-CoV testi anlamsız sonuçlanmış kişi

¹ Hasta örneğinde nükleik asit varlığının veya serokonversiyonun gösterilmesi. Nükleik asit testi en az iki genomik hedef için rRT-PCR veya tek bir genoma özgül hedef ile birlikte dizilim belirlenmesi ile sağlanır. Serokonversiyon ideal olarak en az 14 gün ara ile alınmış serumlarda tarama testleri (ELISA, IFA) veya nötralizasyon testi ile saptanır.

² Kesin MERS-CoV olgusu ile doğrudan epidemiyolojik bağlantı şu durumları kapsar:

- Sağlık hizmetleriyle ilişkili temas: Örneğin, doğrudan MERS-CoV hastalarının bakımı, MERS-CoV ile enfekte sağlık çalışanı ile temas, MERS-CoV ile enfekte hastalar ile aynı kapalı ortamda bulunma veya bu hastaları ziyaret etme.
- MERS-CoV ile enfekte bireylerle aynı çalışma ortamını paylaşma veya yakın temas ederek birlikte çalışma.
- Herhangi bir taşıt içinde MERS-CoV ile enfekte bir hasta ile birlikte seyahat etme.
- MERS-CoV ile enfekte bir hasta ile birlikte aynı evde yaşama.
- Epidemiyolojik bağlantı, hastalık belirtileri başlamadan önceki veya başladıktan sonraki 14 gün içinde meydana gelmiş olabilir.

³ Yetersiz örnek kavramı içinde, birlikte alt solunum yolu örneği olmadan alınmış nazofaringeal sürüntü, uygun şekilde işlenmemiş, laboratuvar testi için uygun kalitede olmadığına kanaat getirilmiş veya hastalığın çok geç evrelerinde alınmış olan örnekler yer alır.

⁴ Anlamsız test sonucu şu kavramları kapsar:

- Sonradan doğrulama testi yapılmaksızın, tek başına rRT-PCR hedefine yönelik pozitif tarama testi sonucu varlığı.
- İdeal olarak, temastan 14 gün sonra alınmış, konvalesan enfekte ait tek bir serum örneğinde, tarama testiyle (ELISA veya IFA) veya nötralizasyon testiyle serumda reaktivite saptanması, ancak solunum yolu örneklerinde moleküler yöntemlerle doğrulama sonucu olmaması.

doğrulanmış 23 hastanın takip edildiği bir salgında medyan inkübasyon periyodu (İP) 5,2 gün (%95 Güven Aralığı 1,9-14,7 gün) bulunmuştur⁽³⁵⁾. Enfekte bir hastayla aynı odada kalan sekonder enfeksiyon gelişen bir diğer hasta için İP 9-12 gün iken, Güney Kore’de ortaya çıkan salgında ise medyan İP 6,3 gündür (%95 Güven Aralığı 12,1 gün)⁽⁴⁶⁾.

Hastalık yalnızca üst solunum yolu belirtileri ile seyreden hafif hastalıktan, öksürük ve ateş ile başlayıp, solunum yetmezliğine ilerleyen geniş bir yelpaze gösterir^(1,21,47). Hastaneye başvuran ve bildirim yapılan erişkin olgularda en belirgin belirti ve bulgular ağır pnömoni ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), bazı hastalarda da böbrek fonksiyon bozukluğudur^(5,34,35,48-51). Hastaların birçoğunda mekanik ventilasyon, bazılarında “ekstrakorporeal membran oksijenasyonu” gereksinimi ortaya çıkmıştır. Hastalarda ayrıca gastrointestinal sistem belirtileri (iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal), perikardit ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) de bildirilmiştir⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Klinik tablonun ağırlaştığı kritik 12 hastanın 11’inde şok, 7’sinde akut böbrek hasarı gelişmiştir. İmmünyetmezliği olan ve ateş, ishal ve karın ağrısı nedeniyle başvuran bir hastanın rutin olarak yapılan akciğer grafisinde pnömoni olduğu tesadüfen tespit edilmiştir. Üç olguda MERS-CoV pnömonisine eşlik eden nörolojik bulgular ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile intrakranyal olarak beyaz cevherde yerleşmiş lezyonlar rapor edilmiştir⁽⁵²⁾.

Birçok hastada MERS-CoV enfeksiyonu sonucu ağır klinik tablo görüldüğü halde, sekonder olgular arasında asemptomatik veya hastaneye yatış gerektirmeyen hafif olgular da bildirilmiştir^(36,53,54). Klinik verilerin değerlendirildiği istatistiksel bir çalışma ile hasta grupları arasında enfeksiyon şiddeti bakımından bariz farklılıklar olduğu saptanmış, semptomatik hastalık 20 yaş altında %11 iken, 70 yaş ve üzerinde %88 bulunmuştur⁽⁵⁵⁾. Yaş ilerledikçe enfeksiyonun semptomlarla seyretme olasılığı ve vaka ölüm hızı artmaktadır^(47,55). Salgın sürveyansı sırasında başlangıçta asemptomatik olan hastaların %36’sının hafif belirtilerle enfeksiyonu geçirdiği belirlenmiştir⁽⁵⁴⁾.

Bir klinik kohortta hastaneye yatış gereken hastaların yaş ortalaması 56 bulunmuş, hastalar arasında erkek cinsiyetin fazla olduğu (3,3 kat) saptanmıştır⁽⁵⁰⁾. Komorbiditeler ağır hastalık ve mortalite ile bağlantılıdır^(11,31,35,50,51,56). Ağır hastaların %96’sında en az bir komorbidite saptanmıştır⁽¹¹⁾. Bunlar sıklık sırasıyla DM (%68), kronik böb-

rek hastalığı (%49), hipertansiyon (%34), kronik kalp hastalığı (%28), kronik akciğer hastalığı (%26), sigara kullanımı (%23) ve obezitedir (%17).

Gebelik sırasında geçirilen MERS-CoV enfeksiyonunda yoğun bakım gereksinimi gerektiren ağır hastalık siktir, maternal morbidite ve mortalite yüksektir⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. MERS-CoV enfeksiyonu geçiren gebelerin ölü doğum yaptığı da bildirilmiştir^(59,60).

Hastaneye yatırılan olgularda anormal laboratuvar bulguları siktir^(48,50,51). Hematolojik tetkiklerde lökopeni (%14), lenfopeni (%34), lenfositoz (%11), trombositopeni (%36) görülebilir^(49,50). Serumda alanin transaminaz, aspartat transaminaz, laktik dehidrogenaz ve kreatin kinaz enzim yükseklikleri yüksekliği görülebilir. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda kreatinin ve kan üre azotu da yükselir^(5,34,48,51). DİK ve hemoliz de görülebilir⁽⁴⁹⁾.

Radyolojik görüntüleme kesinlikle yapılmalıdır. Bir çalışmada direkt akciğer grafisi ile hastaların tamamında hafif ya da şiddetli patolojik bulgu tespit edilmiştir⁽⁵⁰⁾. Tek taraflı veya çift taraflı olarak, bronkovasküler gölgelerde belirginleşme, yama tarzı infiltrasyonlar, interstiyel değişiklikler, nodüler, retiküler veya retikülönodüler opasiteler, hava bronkogramları, plevral effüzyon, akciğerin bir segmenti veya bir lobunda tamamen opak görünüm, periferik buzlu cam görünümü olabilir^(47,50,61). Akciğerlerin bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelenmesi ile konsolidasyona nazaran, daha çok bilateral, periferik ve bazal yerleşimli hava bronkogramları ve yoğun buzlu cam görünümü saptanmıştır⁽⁶²⁾.

Tanı

MERS-CoV enfeksiyonu olabileceğinden şüphelenilen ve epidemiyolojik olarak bildirim yapılması gereken her hastaya, tanı kriterleri gözden geçirilerek tanıyı doğrulayacak laboratuvar testleri yapılmalıdır^(43,44,63). Tanı için kullanılacak başlıca yöntemler seroloji, rRT-PCR ve rutin dışında, araştırmalarda tercih edilen virüs izolasyonudur.

Tanının kesinleştirilmesi için öncelikle önerilen test, solunum yolları örneklerinde uygulanabilen rRT-PCR’dir. Doğrulama için ya en az iki farklı gen bölgesine ait pozitif rRT-PCR sonucu veya bir bölgeye ait rRT-PCR pozitifliği ile diğer bölgeye ait sekans analizi ile virüs varlığının kanıtlanması gerekir⁽⁶³⁻

⁶⁶⁾ Doğrulama için hastadan alt solunum yolu ve üst solunum yolu örnekleri ile serum alınmalıdır ^(63,65,66). rRT-PCR için öncelikle alt solunum yolu örnekleri tercih edilmelidir, eğer alt solunum yolu örneği elde edilemiyorsa üst solunum yolu örnekleri alınır. Bütün ağır olgulardan, alt solunum yolu örneği olarak balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj örneği alınmalıdır; olabiliyorsa hafif olgular için de yararlıdır. Üst solunum yolu örnekleri ya kombine nazofaringeal veya orofaringeal eküvyonlarla veya 2-3 mL nazofaringeal aspirat şeklinde alınmalıdır. Alt solunum yolları belirtisi olmayan hastalar için üst solunum yolu örnekleri alınması önem taşır.

Laboratuvarlarda kullanımda olan üç çeşit rRT-PCR testi vardır. Çok hassas bir tarama testi olarak E geninin 5' ucuna doğru (upstream, upE) RNA'yı tespit eden bir test ile, "Open Reading Frame" 1a (ORF1a) ve 1b'yi (ORF1b) saptamaya yarayan bir test kullanılmaktadır. ORF1a testi ile upE testi eşit duyarlılıktadır. Bu testler MERS-CoV için özgüldür ve diğer CoV ile çapraz reaktivite göstermez ⁽⁶⁴⁾. ORF1b daha az duyarlılığa sahip olsa da, doğrulamak açısından kullanışlıdır. Bunlarla beraber, doğrulama için RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ile N gen dizilimini saptamaya yönelik doğrulama testi de kullanılabilir.

Serum örneği antikor tespit etmek üzere alınır. Serum miktarı en az 0,2 mL, ilki hastalık başladıktan 10-12 gün sonra, ikincisi en az 14 gün sonra olacak şekilde iki örnek alınmalıdır. İmmüno floresan yöntemi, protein "microarray" ve "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemleri kullanılarak çeşitli serolojik testler geliştirilmiştir ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Tek bir testin pozitif çıkması, olası olgu için değer taşır, ancak MERS-CoV enfeksiyonunun doğrulanması için daha ileri testler gereklidir ^(36,63,65).

Tedavi

Diğer bütün CoV'da olduğu gibi, MERS-CoV enfeksiyonunun tedavisinde önerilen bir antiviral ajan yoktur ve destekleyici tedavi esastır. Tedavi gerektiren klinik olarak durumlar için kanıta dayalı olarak hazırlanan bir kaynak mevcuttur ⁽⁶⁷⁾. DSÖ solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda şiddetli akut solunum sendromu ("Severe Acute Respiratory Syndrome", SARI) gelişme olasılığının farkında olmak ve hastayı bu yönden değerlendirmek için hekimlere yönelik kılavuz hazırlamıştır ⁽⁶⁸⁾. Bu kılavuz hem SARI olgusunun tanınması, hem hastanın tedavisinin zamanında düzenlenebilmesi hem de MERS-CoV enfeksi-

yonunun tanınması ve yeni olguların önlenmesi için gerekli stratejik bilgileri kapsamaktadır.

MERS-CoV hücre kültürlerinde tip I interferonlar (IFN α ve özellikle de IFN β) tarafından inhibe edilirler ^(1,69). Rhesus makaklarında MERS-CoV inokülasyonundan sonraki 8 saat içinde IFN α 2b ve ribavirin kombine edilerek verildiğinde, akciğerlerde hasar ve replike olan virüs miktarında azalma saptanmıştır ⁽⁷⁰⁾. Bu kombinasyonun ağır MERS-CoV enfeksiyonu olan hastalara verildiği retrospektif bir gözlemsel çalışma umut edildiği kadar başarılı bulunmamıştır. Bu çalışmada, yalnızca destek tedavi verilen kontrol grubuna göre, tedavi verilen hasta grubunda 14. günde yaşamda kalma oranı, anlamlı olarak daha yüksek (%70'e karşı %29) olduğu halde, 28. gündeki hayatta kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı değildir (%30'a karşı %17) ⁽⁷¹⁾. Diğer bir retrospektif çalışmada ribavirinle birlikte IFN α 2a, IFN α 2b veya IFN β 1a verilen üç hasta grubunda mortalite açısından farklılık saptanmamıştır ⁽⁷²⁾. MERS-CoV'a özgül peptid füzyon inhibitörleri, HIV enfeksiyonunda enfuvirtidin etki mekanizmasına benzer şekilde, hücre kültürlerinde virüs replikasyonunu azaltması nedeniyle, tedavi için umut vermektedir ⁽⁷³⁾. Bunlardan başka, siklosporin A, mikofenolik asit, klorokin, klorpromazin, loperamid ve lopinavirin hücre kültürlerinde viral replikasyonu önlediği gösterilmiştir, ancak bu ajanların klinik yararı olup olmayacağı halen açık değildir ⁽⁴⁷⁾.

MERS-CoV enfeksiyonu geçirerek iyileşen hastalardan elde edilen nötralizan monoklonal antikorların yararlı olabileceği düşünülmektedir ⁽⁶⁷⁾.

Kortikosteroidler immunopatolojik konak yanıtını hafifletmek amacıyla bazı çalışmalarda kullanılmıştır, ancak mortalite açısından yararı gösterilememiştir ^(51,72). 2002-2003 yıllarındaki SARS epidemisinde steroid kullanımının zararı ortaya çıktığından, kullanılmaması konusunda öneri vardır.

Korunma

DSÖ ve CDC, MERS-CoV geçişini önlemeye ve enfeksiyondan korunmaya yönelik önlemleri gözden geçirerek, kanıta dayalı öneriler hazırlamıştır ^(74,75). DSÖ akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran her hasta için temas ve damlacık önlemlerine sıkı bir şekilde uyulması gerektiğine dikkat çekmektedir ^(76,77). Hasta odasına girerken tek kullanımlık önlük ve eldiven giyilmeli, hastanın 1m yakınına yaklaşılabilecek ise cerrahi maske takılmalı ve bu malzemeler

odadan çıkarken güvenli bir şekilde atık kutusuna atılmalıdır. MERS-CoV enfeksiyonu şüphesi olan veya tanısı doğrulanmış hastalar için DSÖ temas ve damlacık önlemlerini tavsiye ederken, CDC bunlarla birlikte solunum yolu önlemlerinin de uygulanmasını önermektedir⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Diğer yandan, DSÖ, hasta eğer MERS-CoV enfeksiyonu şüphesi olan veya doğrulanmış bir olgu ise, yaklaşırken göz için koruyucu bariyer kullanılmasını, ayrıca solunum yolları salgılarının aerosolize olacağı bir işlem söz konusu ise solunum yolu önlemlerinin de alınması gerektiğini önermiştir⁽⁷⁷⁾. MERS-CoV enfeksiyonu şüphesiyle tetkik edilirken, yatması gerekmeyen hastalar bilgilendirilerek ve iletişim sağlanacak şekilde evde izole edilebilirler.

MERS-CoV enfeksiyonu olan develer rinit veya diğer belirtileri gösterebilir, süt dahil her tür salgı ve dışkı ile virüsü yayarlar^(1,47). Bu nedenle sütün kaynatılması veya pastörize edilmelidir. Develerle temas eden kişilerin temastan sonra el yıkama, göze, burun ve ağza temastan kaçınma gibi kişisel hijyen kurallarına uyması, hayvanda hastalık belirtisi var ise eldiven ve önlük giyerek temas etmesi gerekir.

Hac ve Umre her yıl 184 farklı ülkeden gelen 10 milyondan fazla Müslüman'ın dini amaçlarla bir araya toplanmasına vesile olduğu için, birçok enfeksiyonun yanı sıra MERS-CoV enfeksiyonunun yayılması açısından önem kazanmıştır. DSÖ seyahat güvenliği açısından öneriler yayınlamıştır⁽⁷⁹⁾. Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı da yayınladığı bir bildiriye, belirtilen özellikleri taşımayan hacıların Suudi Arabistan'a yapacakları seyahati ertelemelerini istemiştir⁽⁸⁰⁾. Suudi Arabistan'a seyahat etmemesi istenen bireyler şu şekilde belirtilmektedir: Yaşlı bireyler; kronik hastalığı olanlar (kalp hastalığı, böbrek hastalığı, solunum yolu hastalığı, nörolojik hastalık, DM); doğumsal veya edinilmiş immün yetmezliği olanlar; malign hastalığı bulunanlar, herhangi bir hastalığın son evresinde olanlar, gebe kadınlar; çocuklar.

Korunmada, aşı üretmeye yönelik hayvan çalışmalarında, MERS-CoV'un tüm S ve S1 protein fraksiyonuna ve genomunun cDNA klonuna karşı antikor oluşturulabilmesi umut vermiştir, ancak antikorların etkisinin kısa süreli olacağı tahmin edilmektedir^(47,67). Halen insanlarda kullanımı için lisans almış bir MERS-CoV aşısı yoktur^(1,47,67). Develerde yapılan aşılama salgılarda bulunan virüs ve viral DNA miktarını azaltmıştır. Monoklonal antikorların korunma amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir^(47,67).

KAYNAKLAR

1. McIntosh, Perlman S. Coronaviruses, including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2015,1928-1936.
2. Chan PK, Chan MC. Tracing the SARS-coronavirus. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 2):118-21.
3. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2431-41. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032498>
4. Cunha CB, Opal SM. Middle East respiratory syndrome (MERS). *Virulence* 2014;5:650-4. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.32077>
5. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
6. Wise J. Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London Hospital. *BMJ* 2013;345:e6455.
7. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio* 2012;3. pii:e00473-12. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00473-12>
8. deGroot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013;87:7790-2. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01244-13>
9. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiol* 2016;24:490-502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
10. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1819-23. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1911.131172>
11. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465-522. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
12. Nowotny N, Kolodziejek J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill* 2014;19:20781. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.16.20781>
13. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251-4. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12005>
14. Chan JF, Chan KH, Choi GK, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis* 2013;207:1743-52. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit123>
15. Müller MA, Raj VS, Meyer B, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *MBio* 2012;3.pii:e00515-12. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00515-12>
16. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, et al. Evidence for camel to human transmission of MERS Coronavirus. *N Engl J Med* 2014;370:2499-505. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401505>
17. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:477-83.

18. Al-Gethamy M, Corman VM, Hussain R, et al. A case of long-term excretion in biological specimens of two MERS-CoV cases. *Clin Infect Dis* 2015;60:973-4. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu1135>
19. Widagdo W, Raj VS, Schipper D, et al. Differential expression of the Middle East respiratory syndrome coronavirus receptor in the upper respiratory tracts of humans and dromedary camels. *J Virol* 2016;90:4838-42. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02994-15>
20. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol* 2016;186:652-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.024>
21. Shehata MM, Gomaa MR, Ali MA, Kayali G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a comprehensive review. *Front Med* 2016;10:120-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s11684-016-0430-6>
22. Haagmans BL, van den Brand JM, Provacia LB, et al. Asymptomatic Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in rabbits. *J Virol* 2015;89:6131-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00661-15>
23. Munster VJ, de Wit E, Feldmann H. Pneumonia from human coronavirus in a macaque model. *N Engl J Med* 2013;368:1560-2. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1215691>
24. De Wit E, Rasmussen AL, Falzarano D, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:16598-16603. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1310744110>
25. Yao Y, Bao L, Deng W, et al. An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus. *J Infect Dis* 2014;209:236-42. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit590>
26. Baseler LJ, Falzarano D, Scott DP, et al. An acute immune response to Middle East respiratory syndrome coronavirus replication contributes to viral pathogenicity. *Am J Pathol* 2016;186:630-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.025>
27. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). (2016) <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
28. Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis* 2014;14:50-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70304-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70304-9)
29. World Health Organization. Managing contacts in the MERS-CoV outbreak in the Republic of Korea. (2016) <http://www.who.int/mediacentre/news/mers/briefing-notes/update-1-july-2015/en/>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
30. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)- Turkey. (2014) <http://www.who.int/csr/don/24-october-2014-mers/en/>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
31. Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet* 2013;382:694-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61492-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61492-0)
32. Bauch CT, Oraby T. Assessing the pandemic potential of MERS-CoV. *Lancet* 2013;382:662-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61504-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61504-4)
33. Briese T, Mishra N, Jain K, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus quasispecies that include homologues of human isolates revealed through whole-genome analysis and virus cultured from dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio* 2014;5:e011446-14. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01146-14>
34. Guery B, Poissy J, el Mansouf F, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 2013;381:2265-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60982-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4)
35. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013;369:407-16. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306742>
36. Drosten C, Meyer B, Müller MA, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med* 2014;371:828-35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405858>
37. Gulland A. Two cases of novel coronavirus are confirmed in France. *BMJ* 2013;346:f3114. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f3114>
38. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in human, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:49-55. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2201.151340>
39. Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, et al. Investigation of anti-Middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012. *J Infect Dis* 2014;209:243-6. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit589>
40. Gierer S, Hofmann-Winkler H, Albuoli WH, et al. Lack of MERS coronavirus neutralizing antibodies in humans, eastern province, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2013;19:2034-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1912.130701>
41. Müller MA, Meyer B, Corman VM, et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:559-64. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70090-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70090-3)
42. Memish ZA, Assiri A, Almasri M, et al. Prevalence of MERS-CoV nasal carriage and compliance with the Saudi health recommendations among pilgrims attending the 2013 Hajj. *J Infect Dis* 2014;210:1067-72. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu150>
43. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus. Case definition for reporting WHO. Interim case definition of 14 July 2015. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Interim patient under investigation (PU) guidance and case definitions. Updated July 2016. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/case-def.html>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Information on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection and guidance for public, clinicians and public health authorities, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:793-9.
46. Crowling BJ, Park M, Fang VJ, et al. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill* 2015;20:7-13.
47. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015;386:995-1007. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8)
48. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, et al. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med* 2013;368:2487-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303729>
49. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis* 2013;13:745-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70154-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70154-3)
50. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemi-

- ological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70204-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70204-4)
51. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-97. <http://dx.doi.org/10.7326/M13-2486>
 52. Arabi YM, Harti A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associates with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection (MERS-CoV). *Infection* 2015;43:495-501. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>
 53. Memish ZA, Zumla AI, Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in health care workers. *N Engl J Med* 2013;369:884-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1308698>
 54. Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah-a link to health care facilities. *N Engl J Med* 2015;372:846-. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408636>
 55. Lessler J, Salje H, Van Kerkhove MD, et al. Estimating the severity and subclinical burden of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Kingdom of Saudi Arabia. *Am J Epidemiol* 2016;183:657-63. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv452>
 56. Majumder MS, Kluge SA, Mekaru SR, Brownstein JS. Mortality risk factors for Middle East respiratory syndrome outbreak, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis* 2015;21:2088-90. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2111.151231>
 57. Alserahi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis* 2016;16:105. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>
 58. Assiri A, Abedi GR, Almasry M, Bin Saeed A, Gerber SI, Watson JT. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: A report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis* 2016;pii:ciw412. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw412>
 59. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis* 2014;209:1870-2. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu068>
 60. Malik A, El Masry KM, Ravi M, Sayed F. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during Pregnancy, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013. *Emerg Infect Dis* 2016;22:515-7. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2203.151049>
 61. Das KM, Lee EY, Al Jawder SE, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:W267-74. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.15.14445>
 62. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharty A, Madany TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:782-7. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.14.13021>
 63. World Health Organization. Laboratory testing for Middle East respiratory syndrome coronavirus. June 2015.
 64. Corman VM, Müller MA, Costabel U, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infection. *Euro Surveill* 2012;17:20334.
 65. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Yayın No 934, Ankara, 2014.
 66. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from patients under investigation (PUIs) for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Version 2.1. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinical-specimens.html>. Erişim Tarihi: 1 Ağustos 2016.
 67. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC) PHE. Treatment of MERS-CoV: Information for clinicians. Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients. V3.0. 5 September 2015. Erişim Tarihi: 1 Ağustos 2016.
 68. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected. Interim Guidance. July 2015.
 69. Chan RW, Chan MC, Agnihotram S, et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *J Virol* 2013;87:6604-14. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00009-13>
 70. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;19:1313-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3362>
 71. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1090-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
 72. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* 2014;20:42-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.003>
 73. Lu L, Liu Q, Zhu Y, et al. Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor. *Nat Commun* 2014;5:3067. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4067>
 74. World Health Organization. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. Interim guidance. 4 June 2015.
 75. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). June 2015. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
 76. World Health Organization. Infection control and prevention and control of epidemic-prone acute respiratory diseases in health care. WHO Interim Guidelines. June 2007.
 77. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update. -as of 9 May 2014. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_09_May_2014.pdf?ua=1 Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
 78. Kim SH, Chang SY, Sung M, et al. Extensive viable Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) coronavirus contamination in air and surrounding environment in MERS isolation wards. *Clin Infect Dis* 2016;63:363-9. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw239>
 79. World Health Organization. World-travel advice on MERS-CoV for pilgrimages. 3 June 2014. <http://www.who.int/ith/updates/20140603/en/>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.
 80. Health Regulations for Travelers to Saudi Arabia for Umrah & Pilgrimage (Hajj)-1436(2105) <http://www.moh.gov.sa/en/Hajj/Pages/HealthRegulations.aspx>. Erişim Tarihi 1 Ağustos 2016.