

DERLEME / REVIEW

Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü

Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV)

Salih Atakan NEMLİ¹, Tuna DEMİRDAL²

¹Isparta Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Isparta

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, İzmir

ÖZ

Coronavirüsler zarflı, tek zincirli pozitif RNA virüsleri olup, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurlar. 2012 yılında Arap Yarımadası'nda ciddi akut solunum yetmezliği ile seyreden hastalarda yeni bir koronavirüs türü izole edilmiştir. Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus (MERS-CoV) olarak adlandırılmıştır. Asemptomatik hastalıktan, ağır pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen çeşitli klinik şekillere sebep olabilir. Patojene özgül bir tedavi bulunmamaktadır. MERS-CoV ile enfekte olan hastalarda enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması virüsün yayılımının önlenmesi açısından önemli bir yer tutar.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, MERS, enfeksiyon

ABSTRACT

Coronaviruses are enveloped, positive-strand RNA viruses and usually cause upper respiratory tract infection in humans. In 2012, a novel coronavirus was found to cause cases of severe acute respiratory infection in Arabian Peninsula. This novel virus has been defined as Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus (MERS-CoV). Clinical presentation of MERS-CoV infection ranges from asymptomatic to severe pneumonia, multi-organ failure resulting in death. There's no pathogen specific antiviral therapy for MERS-CoV. Therapy strategy is based on supportive approach and prevention of complications. It is very important to implement infection prevention and control procedures to decrease the the risk of spread of virus.

Keywords: Coronavirus, MERS, infection

Geliş Tarihi / Received: 03.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted: 09.12.2013

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Salih Atakan NEMLİ
Isparta Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
atanemli@yahoo.com

GİRİŞ

Coronavirüsler (CoV) zarflı, tek zincirli pozitif RNA virüsleri olup, oldukça geniş bir aile oluştururlar. Sınıflandırmada alfa, beta, gamma ve delta coronavirüsler olmak üzere 4 cinse ayrılmıştır. Her bir coronavirüs cinsi de a,b,c olarak adlandırılan üç alt gruba ayrılır. İnsanlarda genellikle üst solunum yollarını tutarlar. Hafif üst solunum yolları enfeksiyonlarının yanı sıra pnömoni ve bronşiyolit gibi ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına da sebep olabilirler. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan iki türü 229E ve OC43 1960'larda tanımlanmış olup, 2003'de pandemik ağır akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) vakalarında da yeni bir türü izole edilmiştir. 2004 ve 2005'de insanlarda yaygın bir şekilde solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan iki yeni coronavirüs türü NL63 ve HKU1 tanımlanmıştır. Bununla beraber 229E, OC43, NL63 ve HKU1 türleri SARS'dan farklı olarak genellikle hafif orta şiddette enfeksiyonlara sebep olur (1- 3).

Coronavirüsler çocuklarda, yaşlılarda ve altta yatan başka bir hastalığı olanlar gibi özel hasta gruplarında daha ağır seyirli solunum yolları enfeksiyonlarına neden olurlar (1).

Haziran 2012'de Cidde'de akut pnömoni, böbrek yetmezliği ile takip edilen ve daha sonra kaybedilen bir hastadan alınan örneklerde yeni bir coronavirüs tanımlanmıştır. Eylül 2012 tarihinde sporadik ciddi akut solunum yetmezliği ile seyreden hastalarda izole edilen bu yeni virüs türünün gen sekanslama çalışmalarıyla beta coronavirüs genusuna ait olduğu SARS ve diğer bilinen coronavirüs türlerinden farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bu virüsün sebep olduğu klinik "Middle East Respiratory Syndrome" (MERS), etken de Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus (MERS-CoV) olarak adlandırılmıştır. Genetik çalışmalar MERS-CoV'nin Beta-coronavirüs C soyundan geldiğini göstermiştir. SARS virüsü ise Betacoronavirüs B soyundandır. Buna rağmen SARS'lı hastaların bir kısmında bu yeni virüs için çapraz nötralizan antikörlerin varlığı gösterilmiştir (4- 6).

Coronavirüslerde bulunan S proteini, virüsün konak hücre reseptörüne bağlanmasından so-

rumludur. MERS-CoV hücreye giriş için reseptör olarak dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) proteinini kullanır. DPP4, hücre içinde glukoz metabolizmasında, çeşitli kemokin ve sitokin yanıtlarında rolü olan bir ekzopeptidazdır. Başta bronş epitel dokusu olmak üzere bazı epitel hücrelerinden eksprese edilir. Akciğer dokusu dışında böbrek, ince bağırsak, karaciğer ve prostat epitelinde ve aktive lökositlerde bulunmaktadır. Enfekte hastalarda MERS-CoV solunum yolları, kan, idrar ve rektal mukozada izole edilebilir (7- 10).

Cidde'de izlenen ilk vakadan sonra Katar kaynaklı İngiltere'de tedavi edilen bir hastada, Ürdün'de hastane çalışanları arasında gözlenen bir pnömoni salgınında aynı virüs izole edilmiş olup, Eylül 2012'den günümüze kadar dünya çapında 160 kesin, 19 olası MERS vakası ve 68 ölüm bildirilmiştir (7, 11- 14). Dünya çapında Ortadoğu bölgesinde Suudi Arabistan'dan 130 vaka (55 ölüm), Ürdün'den 2 vaka (2 ölüm), Katar'dan 7 vaka (3 ölüm), Birleşik Arap Emirlikleri'nden 6 vaka (2 ölüm), Umman'dan 1 vaka (1 ölüm) ve Kuveyt'ten 2 vaka; Avrupa'da Birleşik Krallık'tan 4, İtalya'dan 1, Fransa'dan 2 Almanya'dan 2 ve Kuzey Afrika'da Tunus'tan 3 vaka bildirilmiştir(15).

Ülkemizde MERS-CoV'e yönelik olarak Ekim 2012'de "Yeni Coronavirüs Bilim Kurulu" oluşturulmuş, alınan kararlar doğrultusunda çalışmalara başlanmıştır. Gelişmelere göre hekimlerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi için eğitimler planlanmıştır. Hac amacıyla bölgeye giden vatandaşlar bilgilendirilmiş, bölgede görevlendirilen sağlık personeline eğitim verilmiştir. Sürveyansın aktif olarak yapılabilmesi için vaka tanımlamaları, algoritmalar tanımlanmıştır. Alınan örnekler için formlar kullanılmaya başlanmıştır. Kasım 2012'den bugüne kadar ülkemizde MERS-CoV açısından şüpheli bulunan 120 vaka için yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda MERS-CoV tespit edilen vaka olmamıştır(16).

EPİDEMİYOLOJİ

Bildirilen laboratuvarca doğrulanmış veya olası vakaların tümünde direkt veya indirekt olarak Ortadoğu bölgesiyle bağlantı gözlenmiştir. Suudi Arabistan, Ürdün, Katar, Birleşik Arap Emirlikleri, Kuveyt, Umman gibi Arap Yarımadası ül-

keleri yanı sıra Birleşik Krallık, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya gibi Avrupa ülkeleri ve Tunus'tan vakalar bildirilmiştir (7, 12).

Hastalığın kesin bulaş yolu bilinmemektedir. Elde edilen veriler sınırlı da olsa insandan insana bulaş olasılığını desteklemektedir. Damlacık ve temas yolu en olası bulaş yolu olarak düşünülmektedir (2). Bununla beraber hava yoluyla MERS-CoV bulaş olasılığı kesin olarak dışlanamamaktadır. Fakat havayolunun bulaşta önemli rolü olduğunu gösteren bir veri de yoktur. Asemptomatik hastada bulaş gösterilmemiştir. İnkübasyon periyodu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak insan-insan bulaşı olan bir vakada 9-12 gün olarak tanımlanmıştır. Diğer corona-virüslerle gelişen enfeksiyonlarda ise bu süre ortalama 2 gündür (4). Bu nedenle vaka tanımlamasında kullanılan 14 günlük gözlem süresi güvenli olarak değerlendirilebilir (17).

Olgular toplumda sporadik veya kümeler halinde görülebilir. Aile bireyleri arasında damlacık veya temas yoluyla bulaş gelişebilir. Yakın temasa MERS-CoV enfeksiyonu bulaş riski fazla olmasa da, immunsuprese veya altta yatan bir hastalığı olanlarda bu risk artar. Aile bireyleri dışında sağlık kuruluşlarında da enfeksiyon kümeler halinde görülebilir. Bulaş gelişen sağlık çalışanlarında enfeksiyon genellikle hafif seyirlidir ve altta yatan hastalık görülme oranı daha düşüktür (2, 14).

Filogenetik analizler kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda MERS-CoV ile enfekte hastalardan elde edilen genetik materyal örnekleri ile karpillerden ve yarasalardan elde edilen coronavirüslerle yakın genetik ilişki saptanmıştır. Yine yakın zamandaki çalışmalar develerden alınan materyallerde de benzer ilişkiyi göstermiştir. İlk MERS-CoV hastasının evinin yakınlarında *Taphozous perforates* türü bir yarasadan alınan dışkı örneğinde RNA-bağımlı RNA polimeraz'ın 190-nükleotidlik bir fragmanı elde edilmiş, bu fragman da olgudan elde edilen MERS-CoV'nün nükleotid dizisiyle %100 benzerlik göstermiştir. Bununla beraber potansiyel rezervuar hayvanlar ve MERS-CoV'nün insanlara geçiş mekanizmaları henüz açıkça tanımlanamamıştır (7).

MERS-CoV ile enfekte hastaların ortalama yaşı 50 (14 ay - 94 yaş) olarak saptanmıştır. Vakaların

çoğu erkektir. Erkek, kadın cinsiyet oranı yaklaşık 1.6/1'dir. Olguların %23'ünün sağlık bakım kuruluşlarıyla ilişkisi bulunmaktadır. Mortalite başlarda %50 olarak bildirilmiş, ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün bildirdiği son verilere göre %40 civarında seyretmektedir. İleri yaş (ortalama 58) ve erkek cinsiyet kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Hastaların yaklaşık 2/3'si yoğun bakım, solunum desteği, vazopressör desteği gereksinimi olarak tanımlanan ciddi solunum sistemi tutulumuyla seyretmektedir. Hastaların büyük bir kısmında altta yatan başka bir hastalık bulunmakta, mortal seyreden hastalarda bu durum daha belirgin şekilde gözlenmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve kalp hastalığı öyküsü en sık rastlanan ek hastalıklardır (7, 11)

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalık asemptomatik olgular, akut respiratuvar distress sendromuyla beraber seyreden ağır pnömoni, septik şok, ölümlü sonuçlanan multi organ yetmezliği gibi çok farklı şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Bazı vakalarda plateletlerde düşmeyle birlikte tüketim koagülopatisi görülebilir. Hastalığın hafif veya asemptomatik seyrettiği sağlık çalışanları, MERS olgularının aile bireyleri de göz önüne alındığında kanıtlanmış vakaların ancak buzdağının görünen kısmı olduğu düşünülebilir. Klinik bulgular SARS ile benzerlik gösterir. Hastalık başlangıçta üşüme, titreme, ateş, öksürük, miyalji, artralji gibi semptomlarla kendini gösterir. Ardından dispne gelişir. Mikoplazma, diğer virüsler ya da klamidya gibi patojenlerin sebep olduğu atipik pnömonilerden farklı olarak rinore, boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomları sık değildir (7, 11, 18).

Özellikle altta yatan başka bir sağlık sorunu olan hastalar, hızla solunum desteği gerektiren ağır pnömoniye ilerler. Akut böbrek yetmezliği ve diğer organ yetmezlikleri de eşlik edebilir. Semptomatik hastaların tamamına yakınında solunum sistemi bulguları görülür. Hastaların 1/3'ünde bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem tutulumuna ait semptomlar izlenebilir. İmmunkomprimize hastalarda klinik bulgular altta yatan hastalığı olanlara göre daha ağır seyreder. Bu tür hastalar

atipik bulgu ve semptomlarla karşımıza gelebilir. İmmümsupresif bir hasta solunum sistemi semptomları olmadan ateş, diyare, karın ağrısı yakınmalarıyla hastaneye başvurmuş, tesadüfen akciğer grafisinde pnömoni tanısı almıştır. Hastaların yaklaşık yarısında pnömoni izlenir. Akciğer grafisinde bilateral hiler infiltrasyon, tek-çift taraflı yama tarzında dansite veya infiltrasyonlar, segmente veya lobar dansiteler, plevral effüzyon gibi çeşitli tutulumlarla beraber viral pnömoni ve Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ile uyumlu görünüm izlenebilir. Alt loblar üst loblara göre daha çok etkilenir. Bilgisayarlı tomografide interstisyel tutulum, ağır vakalarda ARDS ile uyumlu konsolide alanlar saptanabilir. Bazı ağır vakalarda solunum yetmezliğine renal yetmezlik eşlik edebilir (7).

Laboratuvarda sıklıkla lenfopeninin eşlik ettiği lökopeni izlenir. Hiponatremi, hipoalbumiemi, C-Reaktif protein, prokalsitonin, alanin transferaz, aspartat transferaz ve laktat dehidrogenaz seviyeleri yüksek seyredebilir. Viral yük alt solunum yolları örneklerinde, üst solunum yolundan alınan örneklerle kıyasla daha yüksek oranda saptanabilir. Vakaların çok azında kan, idrar, dışkı örneklerinde RNA saptanabilir düzeydedir. Hastaların bir kısmında diğer solunum yolları virüsleriyle ko-enfeksiyon görülebilir. Özellikle mekanik ventilatöre bağlı bazı hastalarda sekonder nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonlar (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Candida* spp.) gelişebilir (4, 7, 19).

TANI

MERS hızla progrese olabilen viral pnömoni şeklinde seyreder. Ancak çok çeşitli klinik biçimlerde ortaya çıkabildiği ve özgül bir kliniği olmadığı için, klinik olarak diğer akut toplum kökenli pnömonilerden ayırt edilemez. MERS dışında influenza gibi diğer patojenler de benzer salgınlara sebep olabilir. Bu nedenle tanı için vaka tanımlamaları yapılmıştır. Bilinen hastalarla temas öyküsü vaka tanımlamalarında önemli bir yer tutar (11).

İlk zamanlarda moleküler tanımlamalar konvansiyonel pan-coronavirus RT-PCR ile yapılmıştır. MERS-CoV için daha özgül real-time RT-PCR

testleri daha sonraları tanımlanmıştır. Günümüzde E geni (upE), ORF 1b (nsp14 protein), ORF 1a (nsp6 protein), ve nükleokapsid protein genini hedefleyen özgül testler kullanılmaktadır. upE ve ORF 1a'yı hedefleyen testlerin duyarlılığı benzerdir. ORF 1b ise ORF 1a'ya oranla daha az duyarlı olarak kabul edilir. upE gen testi tarama amaçlı kullanılması önerilirken, ORF 1a veya diğer özgül gen testleriyle beraber doğrulama amaçlı kullanılır. Vakaların doğrulanması MERS-CoV genomunda farklı en az iki özgül hedefin PCR ile pozitif saptanması veya MERS-CoV genomunda bir özgül hedefin PCR ile pozitif saptanması ve ek olarak MERS-CoV bilinen sekanslarının varlığını doğrulayan farklı PCR ürünlerinin sekanslanması ile sağlanır (7, 11).

Konvelasan dönemdeki hastalardan elde edilen serumlar kullanılarak indirekt immunofloresan temelli serolojik testler tanımlanmıştır (5). Yakın zamanda da MERS-CoV'ye karşı oluşan IgM ve IgG antikörlerin tespit edilmesi için microarray teknolojiyi kullanan serolojik testler geliştirilmiştir (20).

MERS-CoV enfeksiyonlarının tanımlanmasında nazofaringeal sürüntü örnekleri alt solunum yolları örnekleri kadar duyarlı değildir. Kesin vakalarla yakın teması olup sonrasında pnömoni gelişen bazı vakalarda nazofaringeal sürüntü örnekleri negatif saptanmıştır. Yine alt solunum yolları örneklerinde MERS-CoV saptanan birkaç vakada nazofaringeal sürüntü örnekleri negatif saptanmıştır. Balgam, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda endotrakeal aspirat veya bronkoalvoler lavaj alt solunum yolu örnekleri olarak tanımlanabilir (11).

Tanıda mümkün olduğunca alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmelidir. Semptomların başlamasından örnek alınmasına kadar geçen süreye bağlı olarak nazofaringeal sürüntü, orofaringeal sürüntü, dışkı, serum örnekleri de alınabilir. Semptomların ortaya çıkmasından 14 gün veya daha fazla zaman geçmiş, alt solunum yolu enfeksiyonu olan olası bir vakada alt solunum yolu örneğine ek olarak nazofaringeal/orofaringeal sürüntü ve serum örneği alınması önerilir. Solunum yolu örnekleri semptomların başlamasından sonra en kısa sürede (ideal olarak ilk 7 gün içinde) alınmalıdır. Bununla

beraber 7 günü geçen ve semptomların devam ettiği hastalarda da solunum yolu örnekleri alınabilir. Özellikle alt solunum yolu örneklerinde bu tür hastalarda reverse RT-PCR ile virüs saptanabilir (21, 22).

VAKA TANIMLAMALARI (23)

• Olası Vaka

Klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar kriterlerin üçlü kombinasyonları bir olası vakayı tanımlar

1. Pulmoner parankimal hastalığın (Pnömoni, ARDS... gibi) klinik, radyolojik veya histopatolojik kanıtıyla beraber akut febril respiratuar hastalığı olan bir kişi

VE

MERS-CoV testi yapılmıyor veya tek bir uygun-suz örnektea negatif

VE

Hastanın MERS-CoV doğrulanmış vaka ile direkt epidemiyolojik bağlantısı var

2. Pulmoner parankimal hastalığın (Pnömoni, ARDS... gibi) klinik, radyolojik veya histopatolojik kanıtıyla beraber akut febril respiratuar hastalığı olan bir kişi

VE

Yetersiz MERS-CoV laboratuvar testi (Doğrulama yapılmamış tarama testi pozitif)c

VE

Hastalık bulgularının başlamasından 14 gün önce MERS-CoV'ün dolaştığına inanılan bir Ortadoğu ülkesinde yaşama veya seyahat öyküsü

3. Herhangi bir ağırlıkta akut febril respiratuar hastalığı olan bir kişi

VE

Yetersiz MERS-CoV laboratuvar testi (Doğrulama yapılmamış tarama testi pozitif)

VE

Hastanın MERS-CoV doğrulanmış vaka ile direkt epidemiyolojik bağlantısı var

• Kesin Vaka

Laboratuvar yöntemlerle MERS-CoV saptanan olgular

a. Uygunsuz örnek: Alt solunum yolları örneğinin eşlik etmediği nazofaringeal swab, uygunsuz şartlarda transport edilmiş örnekler, testi uygulayan laboratuvar tarafından yetersiz kalitede olarak tanımlanmış veya geç alınan örnekler.

b. Direkt epidemiyolojik bağlantı

- Yakın fiziksel temas
- Yakın mesafede beraber çalışma veya aynı sınıf çevresini paylaşma
- Herhangi bir taşıtta beraber seyahat etme
- Aynı evde yaşama
- Epidemiyolojik bağlantı, şüpheli olguda hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde olmalı

c. Yetersiz test:

- İleri doğrulamanın yapılmadığı, tek bir PCR hedefinde pozitiflik gibi bir pozitif tarama testi
- Laboratuvar tarafından pozitif olarak değerlendirilen bir serolojik test

TEDAVİ

Patojene özgül bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi stratejisi daha çok destek tedavi ve komplikasyonların önlenmesine yöneliktir. Bazı özel durumlarda ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, oseltamivir ve/veya asiklovir gibi antiviral ajanlar, oportunistik patojenlerle enfeksiyonların önlenmesi için antifungal ajanlar kullanılabilir. Organ yetmezliklerinde yerine koyma tedavileri, ARDS için akciğer koruyucu ventilatör stratejileri uygulanmıştır. Bazı vakalarda ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO) denenmiştir. Ancak bu gibi tedavilerin etkinliğini değerlendiren vaka kontrol çalışmaları yoktur. Respiratuar distressin geri döndürülmesi ve akciğer fibrozisinin engellenmesi için yüksek doz kortikosteroid kullanımı başarılı olmamıştır. Şu ana kadar ağır progresif hastalarda hiçbir antimikrobiyal ajan başarılı sonuçlar vermemiştir (7). İn vitro olarak hücre kültürlerinde bazı ajanlar MERS-CoV'e karşı inhibitör etki göstermiştir. İnterferonlar, siklosporin A, ribavirin, nitazoksanid, immunoglobulinler, lopinavir ve SARS geçiren hastalardan elde edilen plazma bu amaçla denenmiştir. Ancak bu ajanların kullanımını destekleyen herhangi bir klinik veri yoktur. İnterferonun in vitro çalışmalarda SARS-CoV'ye oranla MERS-CoV'e daha etkili antiviral etki gösterdiği saptanmıştır. Tip 1 interferonların insan akciğer doku kültürlerinde MERS-CoV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada ribavirin ve interferon-alfa 2b'nin Vero and LLC-MK2 hücre kültürlerinde replikasyonu azalttığı gösterilmiştir (24- 26).

Bunların dışında virüs-hücre bağlanması ve virüsün hücre içine girişi için gerekli olan MERS-CoV S protein aktivasyonundan sorumlu olan tip II transmembran serin proteazlar (TMPRSS2) ve endozomal katepsinler özgül antiviral tedavi için diğer potansiyel hedeflerdir. MERS-CoV S protein 377-662 rezidülerindeki reseptör bağlanma/kritik nötralizan bölgenin tanımlanması bu yeni enfeksiyon için aşı geliştirilmesinde etkili olabilir (27- 29).

Olası veya kesin MERS-CoV enfeksiyonu olan vakalarda uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması virüsün yayılımının önlenmesi açısından önemli bir yer tutar. DSÖ bu hastaların bakımı sırasında standart önlemler ve damlacık izolasyon önlemlerinin uygulanmasını önermektedir. Bu öneriler kapsamında hastayla yakın temas (1 metre çevresinde) olan durumlarda ve odasına girerken tıbbi maske kullanılmalı, gerekli durumlarda el hijyeni sağlanmalıdır. Aerosol oluşturabilecek işlemler sırasında partikül filtreli maske kullanılmalıdır. Temel enfeksiyon kontrol yöntemlerinin uygulanmasıyla bir sağlık kuruluşunda MERS-CoV salgınının kontrol altına alındığı yakın bir zamanda gösterilmiştir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Dairesi (CDC) ise bu tür hastaların havayolu izolasyon odalarında takip edilmesini önermektedir (2, 30- 32).

SONUÇ

MERS-CoV yüksek patojenitesi olan bir solunum virüsüdür. Suudi Arabistan'da küçük çapta fakat ölümcül bir salgın oluşturmuştur. Aynı zamanda sınırlı da olsa insan-insan bulaş kapasitesi vardır. Etken bazı yarasa türleriyle yakın ilişkili bir beta coronavirüstür. MERS-CoV olasılıkla henüz tanımlanamayan bir ara konak vasıtasıyla insanlara geçmektedir. SARS benzeri bir klinik tablo oluşturur ve günümüzde küresel anlamda halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. İnsandan insana bulaş kapasitesi pandemi yapma olasılığı konusundaki endişeleri arttırmaktadır. Bu tehdidin bertaraf edilmesi için virüsün kaynağının açıklığa kavuşturulması, özgül, etkili tedavilerin ve güvenli bir aşının geliştirilmesi gerekmektedir. Virüsün yayılımının engellenmesi için de sürveyansın aktif bir şekilde yapılması, hasta bakımında uygun enfeksiyon kontrol yöntemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması kritik bir öneme sahiptir (4, 7, 33- 34).

Zamanla hastalık hakkında bilgilerimiz artmakta ancak hala cevaplayamadığımız bazı sorular bulunmaktadır. Hastalığın bulaş yolları, inkübasyon periyodu, insanlarda ve hayvanlarda gerçekteki sıklığı, özgül tedavi seçenekleri gibi pek çok soru yanıt aramaktadır. Saptanabilen hastalar hafif veya asemptomatik hastalar ile karşılaştırıldığında gerçekten buzdağının görünen yüzü olabilir. Bu nedenle bu tür kişilerin saptanabilmesi için güçlü, spesifik tarama testlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lu R, Yu X, Wang W, et al. Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PLoS One* 2012;7(6):e38638.
2. Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome- coronavirus infection: an overview. *J Infect Public Health* 2013;6(5):319-22.
3. Holmes KV, Dominguez SR. The new age of virus discovery: genomic analysis of a novel human betacoronavirus isolated from a fatal case of pneumonia. *MBio*. 2013 8;4(1):e00548-12.
4. 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(19):1814-20.
5. Chan KH, Chan JF, Tse H, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect* 2013;67(2):130-40.
6. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome corona-virus (MERS-CoV); announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013;87(14):7790-2.
7. The WHO MERS-CoV Research Group. State of Knowledge and data gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr* 2013;5 pii: ecurrents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
8. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495(7440):251-4.
9. Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature* 2013;500(7461):227-31.
10. Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40(3):209-94.
11. Hajjar SA, Memish ZA, McIntosh K. East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): A Perpetual Challenge. *Ann Saudi Med* 2013;33(5):427-36.
12. WHO (2012-2013) World Health Organization. Global alert and response. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-

- CoV) update http://www.who.int/csr/don/2013_11_04/en/index.html Erişim Tarihi: 30.11.2013
13. Bermingham A, Chand MA, Brown CS, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill* 2012;17(40):20290.
 14. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: Epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J* 2013;19(Suppl 1):S12-8.
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-f4cb1b568&ID=913&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2Flists%2Fnews&Source=http%3A%2F%2Fwww%2Fecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2Fhealthtopics%2Fcoronavirus-infections%2FPages%2Fnews_and_epidemiological_updates%2Easpx&Web=86661a14-fb61-43e0-9663-0d514841605d Erişim Tarihi: 04.12.2013
 16. Korukluoğlu G, İnfluenza virüsü/solunum yolu virüsleri 2012-2013 sezonu laboratuvar çalışmaları. <http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/10/GÜLAY-KORUKLUOĞLU-30-Ekim-2013-1.pdf> Erişim Tarihi: 04.12.2012
 17. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR). Update: Severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MER S-CoV) worldwide, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(23):480-3.
 18. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, 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(9):752-61.
 19. Chan JF, Lau SK, Woo PC. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: The “knowns” and “unknowns”. *J Formos Med Assoc* 2013;112(7):372-81.
 20. Reusken C, Mou H, Godeke GJ, et al. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. *Euro Surveill* 2013;18(14):20441.
 21. 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(9):745–51.
 22. CDC. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from patients under investigation (PUIs) for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - Version 2. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinical-specimens.html> Erişim Tarihi: 30.11.2013
 23. WHO (2012-2013) World Health Organization. Global Alert and Response Revised interim case definition for reporting to WHO – Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Interim case definition as of 3 July 2013. www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/index.html Erişim Tarihi: 30.11.2013
 24. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, et al. MERS – coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol* 2013;94(Pt 8):1749-60.
 25. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: A multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9(6):399–406.
 26. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;19(10):1313-7.
 27. Gierer S, Bertram S, Kaup F, et al. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013;87(10):5502-11.
 28. Mou H, Raj VS, van Kuppeveld FJ, Rottier PJ, Haagsma BL, Bosch BJ. The receptor binding domain of the new Middle East respiratory syndrome coronavirus maps to a 231-residue region in the spike protein that efficiently elicits neutralizing antibodies. *J Virol* 2013;87(16):9379-83.
 29. Du L, Zhao G, Kou Z, et al. Identification of a receptor-binding domain in the s protein of the novel human coronavirus Middle East respiratory syndrome coronavirus as an essential target for vaccine development. *J Virol* 2013;87(17):9939-42.
 30. Assiri A, Mc Geer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013;369(5):407-16.
 31. CDC. Interim infection prevention and control recommendations for hospitalized patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html> Erişim Tarihi: 30.11.2013
 32. World Health Organization. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of novel coronavirus (nCoV) infection Interim guidance: 6 May 2013 <http://www.who.int/csr/disease/coronavirusinfections/IPnCovguidance06May13.pdf> Erişim Tarihi: 30.11.2013
 33. CDC. Updated information on the epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MER S-CoV) Infection and guidance for the public, clinicians, and Public Health Authorities, 2012–2013. *MMWR* 2013;62(38):793-6.
 34. Lu L, Liu Q, Du L, Jiang S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread. *Microbes Infect* 2013;15(8-9):625-9.