

MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)

Dr. Tuğba Erat

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

20. Yüzyılın başından beri bilinen hayvan koronavirüsleri günümüzde önemli ve ciddi enfeksiyonlara neden olan insan koronavirüsleri haline de gelmiştir. İnsan koronavirüslerinin 1960' ların başında keşfinden sonra, uzun yıllar insanlarda sadece hafif üst solunum yolu enfeksiyon etkeni olduğu biliniyordu. Bu CoV alt tipleri; HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV'lerdir. 2002, 2012, 2019 yılında SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV2 enfeksiyonlarının ağır alt solunum yolu enfeksiyonu ve organ yetmezliğine de sebep olduğu görülmüştür (1). Bu bölüm 2012 yılında Arap Yarımadası' nda görülmeye başlanan MERS-CoV ile ilgili; etken, epidemiyoloji, bulaşma yolları ve kliniği hakkında bilgi vermek için hazırlanmıştır.

Genel bilgiler

1.Viroloji

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Sferik biçimli olan virüslerin çevresinde dikey olarak yerleşmiş glikoproteinler (S) bulunur. Elektron mikroskopunda bu sferik yapı ve çevresindeki glikoproteinler virüsün taç (korona) görünümüne sahip olmasını sağlar. MERS-CoV; Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesinde bulunur. İnsanlarla birlikte farklı türlerdeki hayvanları da (çeşitli kuş türleri, sıçan, fare, tavuk, hindi, kedi, köpek, deve gibi) etkilediği bilinir. Solunum yolu enfeksiyonlarına ve akut gastroenterite

neden olurlar. Koronavirüsler içinde 4 farklı cins bulunur. Bunlar; alfa CoV, beta CoV, gama CoV, delta CoV'dur. MERS-CoV, SARS-CoV, CoV OC43, HKU-1 ile beraber beta CoV cinsinde bulunur. Filogenetik haritaya bakıldığında ise beta CoV arasında A, B, C, D kökenleri bulunmaktadır. MERS-CoV, Betacoronavirüs C kökenine dahildir (1,2,3). İnsanlarda ve tek hörgüçlü develerde (*Camelus dromedarius*) saptanmıştır. MERS-CoV, Tylonycteris (Ty-BatCoV HKU4) ve Pipistrellus (Pi-BatCoV HKU5) yarasa türlerinde gösterilen koronavirüsler ile yakından ilişkilidir. MERS-CoV'un genomu 30.1 kb uzunluğunda olup, en az 10 ORF (Open Reading Frame) bölgesi içermektedir. Bunlardan ORF 1a ve 1b, yüzey glikoproteini (S), küçük zarf proteini (E), matriks proteini (M) ve nükleokapsid (N) proteini kodlar. Yapısal olmayan proteinler de içerir bu proteinler konakçının doğal bağışıklık yanıtını etkilerler. MERS-CoV ve SARS-CoV'un yapısal olmayan protein farklılıkları interferon indüksiyonu ve duyarlılık farklılıklarına sebep olur. MERS-CoV insanda siliyasız bronş epiteli, böbrek, karaciğer ve histiyositleri enfekte edebildiği gösterilmiştir. Hayvanlardan domuz, yarasa, misk kedisi, tavşan ve atları da enfekte edebilir. Reseptör olarak dipeptidilpeptidaz 4 (DPP-4/CD26) molekülüne bağlandığı bilinir. Koriyoembriyonik antijen ilişkili adezyon molekülü 5 (CEACAM5), diğer koreseptör olarak belirlenmiş ve hücreye girişi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. DPP4'ün ekspresyonu sigara içenlerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda artar(1,2,3,4,5).

Virüs, 20°C'de ve %40 nemli ortamda 48 saat canlı kalabilir; ancak virionlar ısı, lipid çözücüler, iyonik olmayan deterjanlar ve ultraviyole ışığa duyarlıdır (6,7).

2.Epidemiyoloji

MERS-CoV ilk olarak Cidde Suudi Arabistan'da Haziran 2012'de pnömoni ve renal yetmezlik tanısı alan 60 yaşındaki bir hastada tanımlandı (8). İlk olarak saptandığı sağlık merkezinin adına atfen HCoV-EMC (Erasmus Medical Center) olarak adlandırıldı. Eylül 2012'de İngiltere'de Katar'dan gelen 49 yaşında bir hastada aynı virüs tanımlandı (9). 2012 Nisan ayında Ürdün/ Zarqa bölgesindeki yoğunbakım ünitesinde benzer kliniği olan sağlık

alışanlarının saklanmış serumları geriye dönük incelenmiş ve aynı virüsün bulunduğu ve ilk bildirilen vakaların burda olduğu doğrulanmıştır (10). MERS-CoV vakalarının doğrudan Ortadoğu-Arap Yarımadası'ndan bildirilmesi veya yakın zamanda bu bölgeye seyahat ile ilişkili olması nedeni ile virüs Middle East Respiratuvar Sendrom CoV (MERS-CoV) adını almıştır. Nisan/Mayıs 2013'te Suudi Arabistan/El-Ahsa bölgesinde 23 Mers-CoV vakası bildirilmiş olup insandan insana geçiş olduğu görülmüştür (11).

Arap Yarımadası dışındaki en büyük MERS-CoV salgını 2015 yılında Güney Kore'de ortaya çıkmış, 186 kişi 1 yıl içinde enfekte olmuş, 36 hasta yaşamını yitirmiştir (12). Ülkemizde de tespit edilen tek olgu Suudi Arabistan'da seyahatte iken MERS-CoV pozitif olup, sonra ülkemize devir edilen 42 yaşındaki erkek hastadır (13). MERS-CoV enfeksiyonu ilk olarak Suudi Arabistan'da bildirildikten sonra toplam 27 ülkede görülmüş ve son Dünya Sağlık rgt (DSÖ) verilerinde toplam 2494 doğrulanmış vaka bildirilmiş, 858 ölüm görülmüştür (14).

MERS-CoV yılın her döneminde gösterilmekle beraber olgu kümelenmelerinin daha çok Nisan-Haziran ayları olmak üzere ilkbaharda olduğu grldğu saptanmıştır. Bunun nedeninin bahar aylarında develerin yavrulaması olduğu düşünülmüştür (3).

Epidemi ve pandemi olasılıkları dikkate alınarak DSÖ son 14 gün içinde Suudi Arabistan ve komşu ülke seyahatlerinden döndükten sonraki 14 gün içinde semptom geliştiren kişiler için olası ve kesin olgu tanımlamalarını yapmıştır (15).

3.Kaynak-Bulaşma

MERS-CoV ile epidemiyolojik ilişki net gösterilememekle beraber yapılan bazı çalışmalarda çeşitli bölgelerde yaşayan Nycteris yarasalarının %24.9'unda, Pipistrellus yarasalarının %14.7'sinde MERS-CoV tespit edilmiştir. Bu nedenle Arap Yarımadasındaki MERS-CoV salgınında ara konağın yarasalar değilde tek hörgüçlü develer (*Camelus dromedarius*) olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda serojik analiz ve

nötralizan antikor bakılmış, tek hörgüçlü develerin büyük çoğunluğunda MERS-CoV nötralizan antikorları saptanmıştır. Bu nedenle bulaşın tek hörgüçlü develerden olduğu düşünülmektedir. Develer ile temas, hayvan bakımı yapanlar, deve sütü tüketimi ilişkili, iyi pişmemiş et ve iyi yıkanmamış çiğ sebzeler ile bulaş olabilir. Hastalığın aile içinde ve hastanelerde de kümelenmiş olması nedeni ile kişiler arası temas ve damlacık ile de bulaşabildiği bilinmektedir. Vertikal bulaş bildirilmemiştir (1,6,7,16,17).

4.Klinik Özellikler

İnkübasyon süresi 2-14 gün (ortanca 5 gün) arasında değişir. Semptomlar genellikle ateş, titreme, boğaz ağrısı, kas ağrısı ve artralji olarak başlar. Sonrasında gelişen nefes darlığı, solunum desteği gerektiren pnömoniler ve organ yetmezlik tabloları eklenir. Daha nadir olarak mide bulantısı, kusma, kusma, ishalde görülebilir. Çocuklarda asemptomatik veya hafif klinik etkilenme olabilir. MERS ve SARS hastalarında klinik özellikler çoğu zaman benzerdir. Bununla birlikte MERS’li hastalarda inkübasyon süresinin daha kısa olduğu, ilk hafta içinde solunum sisteminde viral yükün daha fazla olduğu, mekanik ventilasyon ihtiyacının ve ölüm oranının SARS’tan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (1,6,7).

Çocuklarda MERS-CoV enfeksiyonu bildirilen 11 pediatrik vakanın 9’u asemptomatikti. Bir hasta down sendromu ve morbid obezite nedeni ile takipli pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılmış ve taburcu edilmiş, 2 yaşında kistik fibrozis nedeni ile takipli bir hasta pnömoni ve multiorgan yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir (6,18,19).

Koronavirüslerin gastrointestinal sistemi de etkiledikleri bilinir. Olgulara %25 oranında bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal de eşlik etmiştir. Hastalık sırasında nörolojik semptomlar ve perikardit nadiren bildirilmiştir. Fatalite hızı %35-50 arasındadır. Enfekte çocuklar genelde hafif klinik bulgular gösterirler (6,7).

Semptomatik hastalık bulguları ve ölüm oranı yaş ilerledikçe artar. Erkeklerde yaklaşık 3 kat daha fazla görüldüğü ve altta yatan komorbid hastalıklardan diyabet, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, kronik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, obezite ve sigara kullanımının ağır hastalık ve ölüm riskini artırdığı belirlenmiştir. Gebelik sırasında da hastalığın ağır klinik ile sonuçlandığı ve ölüm doğum ile ilişkili olabileceği düşünülür (20).

5. Örnek Alımı-Laboratuvar Bulguları

MERS-CoV olabileceği düşünülen hastalardan üst solunum yolu örneği (kombine orofaringeal ve nazofaringeal) veya alt solunum yolu örneği (balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj) alınarak moleküler testler (RT PCR) ile etken saptanabilir. MERS-CoV, Vero, LLC, MK2 hücrelerinde izole edilmesi, hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra ELISA yöntemi ile antikor tayini diğer rutin dışı etken saptama yöntemleridir (6,7,15).

Laboratuvar bulgularına bakıldığında biyokimyasal değerlerde ALT, AST, CK, LDH yüksekliği, böbrek yetmezliği gelişen olgularda böbrek fonksiyon testlerinde artış, tam kan sayımında lökopeni, lenfopeni, trombositopeni görülebilir (1,6,7,15,21)

6. Hasta Yönetimi ve Tedavi

DSÖ, MERS-CoV'ün görüldüğü bölgelere son 14 gün içinde seyahat eden veya MERS tanılı kişi ile temas eden, ve akut solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan kişileri olası vaka olarak, laboratuvar olarak etken de gösterildiğinde kesin vaka olarak tanımlamıştır. Vaka tanımına uyan hastalar bildirilmeli ve yerel halk sağlığı önlemlerinin alınması sağlanmalıdır (15).

Diğer koronavirüslerde olduğu gibi destek tedavi temeli oluşturur. Ağır olgularda kortikosteroidler, MERS-CoV geçiren hastaların nötralizan monoklonal antikorları, tip-1 interferonlar, lopirnavir, ribavirin gibi tedaviler kullanılmış olsa da etkisi net olarak gösterilememiştir (1,22)

7. Koruyucu Önlemler

Koronavirüslerden korunmada temel önlem damlacık ve temas izolasyonuna dikkat etmektir. Hastanede yatan hastalarda ek olarak havayolu izolasyonu da önerilir. MERS-CoV için ek olarak riskli bölgelerde develer ile temastan kaçınma, deve sütü içmek ve iyi pişmemiş et yemek gibi bulaşa sebep olabilecek durumlardan da kaçınmak önerilir. Süt-süt ürünleri için pastörizasyon önerilir. Fakat özellikle Orta-Doğu ülkelerinde develerin çok sık kullanılması MERS-CoV için risk oluşturduğundan, etkin aşı bulununcaya kadar sporodik bulaşların devam edileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu ülkelerde olgu tanımları göz önünde bulundurulmalı olası/kesin vaka tanımlamalarına dikkat edilmeli, enfeksiyon kontrol önlemleri ve halk sağlığı uygulamaları ile hastane ve ev içinde bulaş engellenmelidir (1,15).

Kaynaklar

- 1) American Academy of Pediatrics. Coronaviruses, Including SARS and MERS., pp: 297-301. In; Kimberlin DW, Brandy MT, Jackson MA, Long SS eds, Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 2018, 31st ed. Park Blvd. Itasca.
- 2) Cunha CB, Opal SM. Middle East respiratory syndrome (MERS): a new zoonotic viral pneumonia. Virulence. 2014 Aug 15;5(6):650-654.
- 3) İnal S. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonu: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu-Koronavirüs Enfeksiyonu. Okmeydanı Tıp Dergisi 32(Ek sayı):37-45, 2016.
- 4) van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, Osterhaus AD, Haagmans BL, Gorbalenya AE, Snijder EJ, Fouchier RA. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in human s. mBio. 2012 Nov 20;3(6). pii: e00473-12.
- 5) Fatma BAYRAKDAR, Ayşe Başak ALTAŞ, Gülay KORUKLUOĞLU, Selmur TOPAL. Türkiye'de Tespit Edilen İlk MERS Olgusunun Moleküler Tanısı ve Filogenetik Analizi. Mikrobiyol Bul 2015; 49(3): 414-422

- 6) Englund JA., Kim YJ., McIntosh K. Human Coronaviruses, Including Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8 nd ed. Elsevier; 2018 p. 1846-1852.
- 7) Perlman S. and McIntosh K. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 nd ed. Elsevier;2015, p. 2072-2080
- 8) 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 Nov 8;367(19):1814-1820.
- 9) Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C, Hoschler K, Brown K, Galiano M, Myers R, Pebody RG, Green HK, Boddington NL, Gopal R, Price N, Newsholme W, Drosten C, Fouchier RA, Zambon M. 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 Oct 4;17(40):20290.
- 10) Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, et al. Hospital-associated outbreak of middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. Clin Infect Dis. 2014; 59(9):1225–33.
- 11) Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, Alabdullatif ZN, Assad M, Almulhim A, Makhdoom H, Madani H, Alhakeem R, Al-Tawfiq JA, Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Zumla AI, Memish ZA; KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. N Engl J Med. 2013 Aug 1;369(5):407-416.
- 12) World Health Organization. Managing contacts in the MERSCoV outbreak in the Republic of Korea. (2016) <http://www.who.int/mediacentre/news/mers/briefing-notes/update-1-july-2015/en/>.
- 13) World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-Turkey. (2014) <http://www.who.int/csr/don/24-october-2014-mers/en/>.
- 14) www.who.int/emergencies/mers-cov/en/
- 15) <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/30925,mers--cov-hastaligi-saglik-calisanlari-rehberi>
- 16) Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, Muth D, Raj VS, Smits-De Vries L, Corman VM, Drexler JF, Smits SL, El Tahir YE, De Sousa R, van Beek J, Nowotny N, van Maanen K, Hidalgo-Hermoso E, Bosch BJ, Rottier P, Osterhaus A,

Gortázar-Schmidt C, Drosten C, Koopmans MP. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Oct;13(10):859-866.

17) Reusken CB, Farag EA, Jonges M, Godeke GJ, El-Sayed AM, Pas SD, Raj VS, Mohran KA, Moussa HA, Ghobashy H, Alhajri F, Ibrahim AK, Bosch BJ, Pasha SK, Al-Romaihi HE, Al-Thani M, Al-Marri SA, AlHajri MM, Haagmans BL, Koopmans MP. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels, Qatar, April 2014.

Euro Surveill. 2014 Jun 12;19(23). pii: 20829.

18) Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, AlRabiah FA, Al Hajjar S, Albarrak A, Flemban H, Alhakeem RF, Makhdoom HQ, Alsubaie S, Al-Rabeeah AA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):904-906.

19) World Health Organization. MERS-CoV summary and literature update - as of 20 June 2013; 2013. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/update_20130620/en/.

20) Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, Selim MA, Al Mutairi M, Al Nakhli D, Al Aidaroos AY, Al Sherbeeni N, Al-Khashan HI, Memish ZA, Albarrak AM. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014 Dec;29:301-306.

21) Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015 Sep 5;386(9997):995-1007.

22) Al-Tawfiq JA, Memish ZA. What are our pharmacotherapeutic options for MERS-CoV? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 May;7(3):235-238.

