DOI: 10.4274/mjima.2016.6

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:6

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.6>

Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu Coronavirüs: Güncel Durum

Current Status in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

Ayşe UYAN¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹, Ediz TÜTÜNCÜ², Hilal SİPAHİ³, Dilek ARMAN⁴¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye³Bornova İlçe Sağlık Müdürlüğü, Bornova Toplum Sağlığı Merkezi, İzmir, Türkiye⁴Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu coronavirüs (MERS-CoV) ilk olarak 2012 yılında tanımlanan, yüksek mortalite ile seyreden ve global salgınlara neden olan CoV ailesine ait bir virüstür. Kesin kanıt olmamakla birlikte virüsün kökeninin yarası CoV'ları, ara konağın ise tek hörgüçlü develer olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 23 Mart 2016 tarihine dek 1.698 MERS CoV olgusu tanımlanmış ve 609 ölüm (%36) bildirilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu Suudi Arabistan'da görülmüş; Suudi Arabistan dışında ise en çok olgu hastane içi yayılımla Güney Kore'de saptanmıştır. Türkiye'de Suudi Arabistan kaynaklı bir hasta dışında olgu bildirilmemiştir. Suudi Arabistan'da olgu sayılarının 2014 Nisan ve Mayıs aylarında belirgin pik yaptığı gözlenmiştir. En sık klinik tablo pnömoni, akut solunum yetmezliği sendromu ve akut böbrek yetmezliği olmakla beraber MERS-CoV'a ait spesifik bir semptom ve laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Olgularda sıklıkla eşlik eden diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği bulunmaktadır. Tanıda gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu altın standarttır ve viral yükün yüksek olması nedeniyle alt solunum yolu örnekleri alınması önerilir. MERS-CoV için özgül bir tedavi bulunmamakla birlikte, interferon ribavirin kombinasyonunun viral yükü azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hastalığın yayılımının engellenmesinde en önemli faktör, sıkı ve doğru şekilde kişisel koruyucu ekipman kullanımının sağlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: İnterferon, Arap Yarımadası, epidemiyoloji, Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu, Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu coronavirüs

Abstract

Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) which was first described in 2012, belongs to the CoV family. Coronaviruses may cause global outbreaks with high mortality. Although there is no definite evidence, it is thought that bats are reservoir hosts and one-humped camels are intermediate hosts. According to the World Health Organization data, 1,698 MERS-CoV cases were identified as of March, 23th, 2016 with 609 (36%) deaths. Most of the cases were seen in Saudi Arabia. South Korea is the country following Saudi Arabia where most of the cases developed through in-hospital spread. There is no reported case from Turkey except a Turkish patient returning from Saudi Arabia. In Saudi Arabia, there was a marked peak in new cases during April 2014 and May 2014. Although there was no specific symptom or laboratory finding that belongs to MERS-CoV, pneumonia, acute respiratory distress syndrome and acute renal failure were the most common clinical conditions. Diabetes mellitus, hypertension, congestive heart failure and chronic renal failure were usually the main predisposing diseases. Real-time polymerase chain reaction is the gold standard for diagnosis and lower respiratory samples are preferred because of high viral load. There is no specific treatment for MERS-CoV but there are reports showing decreased viral load with ribavirin-interferon combination. Strict and correct personal protective equipment use is the most important factor for preventing the spread of the disease.

Keywords: Interferon, Arabian Peninsula, epidemiology, Middle East respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome coronavirus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Uyan,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 596 49 50 E-posta: a_uyan48@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 13.04.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 26.08.2016

©Telif Hakkı, 2016 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Published: 31 August 2016

Giriş

Coronavirüsler (CoV) ilk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanmış olup insan ve hayvanların önemli viral patojenleridir. Erişkindeki toplumdan edinilmiş üst solunum yolu enfeksiyonlarının 1/3'ü kadarına neden olabilirler. İnsanlar arasında dolaşımda bulunan CoV'lar, insan coronavirüs (HCoV)-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1-CoV, ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS-CoV) ve MERS-CoV'dir. Bunlardan ilk dördü toplumda görülen üst solunum yolu enfeksiyonları etkenleri olmakla birlikte ilk kez 2003 yılında ortaya çıkan SARS-CoV ve 2012 yılında tanımlanan MERS-CoV önemli ve ciddi salgın etkenleri arasında olup yüksek mortalite ile seyreden ve global olarak dikkat çeken salgınlara neden olmuşlardır^[1]. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 23 Mart 2016 tarihine kadar 1.698 MERS-CoV olgusu tanımlanmıştır. Ülkemizden de şu ana kadar Suudi Arabistan kaynaklı bir kesin olgu bildirilmiştir. Bu yazıda MERS-CoV hakkındaki güncel durum derlenmiştir.

Viral Morfoloji ve Patofizyoloji

Coronavirüsler, virüsün yüzeyindeki çıkıntılar nedeniyle taca benzetildiği için CoV olarak adlandırılmıştır^[1,2]. Nispeten büyük genomlu (28-32 kb), tek zincirli, pozitif polariteli (mRNA) RNA virüsleridir^[3,4]. MERS-CoV beta-CoV'lar içinde C grubunda, yarasa CoV'u olan HKU-4 ve HKU-5 ile birlikte yer alır^[1]. Virüs yapısında bulunan S glikoproteini viryonun en dıştaki parçasıdır. S glikoproteini, virüsün özgül olduğu hücreye tutunmasını ve hücre membranının virüs zarfı ile füzyonunu sağlar. Hemaglutinin esterase proteininin tam olarak görevi bilinmemektedir. İntegral membran glikoproteinleri (M) CoV'ların kendine özgü şeklini oluşturmaya sağlar. M glikoproteinlerinin biyosentez sonrasında virüs partiküllerinin birleştirilmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Küçük membran proteinlerinin (E) görevi M proteinine benzer^[5]. Dördüncü yapısal protein olan N protein, RNA genomunu paketler ve nükleokapsidi oluşturur.

MERS-CoV beş farklı aksesuar protein, SARS-CoV ise yedi farklı aksesuar protein içerir. Bu farklılığın tip 1 interferonun indüksiyonunda farklılığa yol açtığı ve MERS-CoV'un interferona daha duyarlı olmasını sağlamış olabileceği düşünülmektedir. Tip 1 interferon tedavide kullanılacak olursa interferon duyarlılığı tedaviye yanıtta etkili olabilir^[3,6]. Silyasız bronşiyal epitel yüzeyinde bulunan dipeptidil peptidaz (DDP4) MERS-CoV için fonksiyonel reseptör görevi görür^[7,8]. MERS-CoV insanda alt solunum yolu hücrelerini, böbrek, barsak, dalak ve histiositleri enfekte edebilir^[9]. MERS-CoV enfeksiyonlarının kaynağı hakkında kesin kanıt yoktur; genetik benzerlik nedeniyle yarasa CoV'larından köken almış olabileceği düşünülmektedir^[10].

İnsanlara bulaşta tek hörgüçlü develerin ara konak olduğu düşünülmektedir. Suudi Arabistan'da MERS-CoV nedeniyle ölen bir hastanın devesinde genetik olarak birebir aynı virüsün

saptanması develerin ara konak olarak düşünülmesinin en büyük destekçisidir^[11]. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalar ile develerde MERS-CoV antikor varlığı Suudi Arabistan'da 1993, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 2003 yılındaki serum örneklerinde gösterilmiştir^[12,13]. Buna karşın Suudi Arabistan'da 2012 yılına ait kan bağışçıları ve mezbaha işçilerinin serumları retrospektif olarak analiz edilmiş, MERS-CoV antikoru saptanmamıştır. Halen 2012 yılında virüsün hayvandan insana geçişine neden olan süreç bilinmemektedir^[14]. Virüs insanda alt solunum yollarını enfekte ederken, develerde üst solunum yollarını enfekte eder. Develerde nazal sekresyonlarda viral yükün daha fazla olması nedeniyle develerden insanlara bulaşın, insandan insana bulaş ihtimalinden daha yüksek olduğu belirtilmektedir^[15]. İnsandan insana bulaş ile ilişkili olguların çoğunluğu hastane kaynaklıdır^[16]. Ev içi geçişle ilgili yapılan bir çalışmada 26 hastayla ev içi temasta olan 280 kişi çalışmaya alınmış, 12 sekonder olgu görülmüştür^[17]. Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde hastane kaynaklı bulaş araştırılan bir çalışmada ise laboratuvar testleri ile doğrulanmış 255 olgunun %25'inin asemptomatik seyrettiği görülmüş; asemptomatik olguların %64'ünün, semptomatik olguların ise %21'inin sağlık personeli olduğu saptanmıştır^[18].

Epidemioloji

Virüs ilk olarak Eylül 2012'de Suudi Arabistan'da pnömoni ve akut böbrek yetmezliği ile başvuran 60 yaşında bir hastada tespit edilmiş ve Human Coronavirus Erasmus Medical Center/2012 (HCoV-EMC/2012) olarak adlandırılmıştır^[19]. Bu olgudan hemen sonra Katar'dan, Suudi Arabistan'a seyahat öyküsü bulunan bir olgu bildirilmiştir. Yeni CoV enfeksiyonu olarak değerlendirilen olgularda saptanan virüslerin %99,5 benzer genoma sahip oldukları belirlenmiştir^[20]. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Coronavirüs Çalışma Grubu Mayıs 2013'de bu yeni virüsü MERS-CoV olarak adlandırmıştır. Epideminin başlangıcında 2012'de tek tük olgular görülmekteyken, 2013'de özellikle Nisan-Mayıs aylarında olgu sayısı ciddi artış göstermiş, 2013 Nisan ayında önceki iki yılda bildirilen toplam olgu sayısından fazla olgu belirlenmiştir. 2014 Nisan-Mayıs aylarında ise epidemi en yoğun noktaya ulaşmıştır. Yine hem 2013 hem de 2014 yıllarında Eylül ve Kasım aylarında olgu sayısında küçük artışlar görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 23 Mart 2016 tarihine dek 1.698 MERS-CoV olgusu ve 609 ölüm (%36) bildirilmiştir^[21]. Suudi Arabistan'da ise 21 Aralık 2015 tarihine kadar Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1.364 olgu görülmüş, 581 olgu (%42) MERS-CoV enfeksiyonuna bağlı olarak ölmüştür^[22]. Olgu görülen ülkeler arasında Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, Ürdün, Umman gibi Arap yarımadası ülkeleri ile birlikte İngiltere, Almanya, Fransa, Yunanistan, İtalya, Tunus, Malezya, Filipinler, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hollanda, Türkiye, Çin, Tayland ve son olarak büyük bir salgının görüldüğü Güney Kore bulunmaktadır.

Olguların yaklaşık %85'i Suudi Arabistan'dan bildirilmiştir, diğer ülkelerde görülen tüm olguların Orta Doğu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir^[23]. Suudi Arabistan dışında en çok olgu Mayıs-Haziran 2015'deki salgın esnasında Güney Kore'de görülmüştür. Güney Kore'de görülen ilk olgunun Orta Doğu'ya seyahat öyküsü bulunmaktadır. İlk olguya sekonder ve tersiyer olarak 16 Ağustos tarihine kadar çoğunluğu hastane içi yayılımı gelişen toplam 186 olgu görülmüş, bunların 36'sı (%19) ölümle sonuçlanmıştır^[24]. Hac ve umre ziyaretleri olgu sayısında artış konusunda endişe yaratsa da 2013 ve 2014 yıllarında Hac kaynaklı olgu görülmemiştir^[3].

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre MERS-CoV şüphesiyle 2012 yılında 47 örnek, 2013'de 178 örnek, 2014'de 163 klinik örnek araştırılmış; sadece 17 Ekim 2014 tarihinde Hatay'dan gönderilen olgunun örneği MERS-CoV pozitif saptanmıştır. 2015 yılına ait veriler henüz mevcut değildir. Hatay'da görülen olgu 42 yaşında erkek olup, Suudi Arabistan-Cidde'de çalışmaktaymış. Semptomları 25 Eylül 2014 tarihinde başlayan olgu, 6 Ekim'de durumunun ağırlaşması üzerine Cidde'den Hatay'a direkt uçuşla seyahat etmiş. Hatay'da Devlet Hastanesi'ne yatırılan olgu 8 Ekim'de Üniversite Hastanesi'ne transfer edilmiş, üç gün sonra da eksitus olmuştur^[25].

Klinik

Görülen olguların yaklaşık %98'i yetişkindir. Olguların ortalama yaşı 50 (<1-99 yaş) olup, %34'ü kadındır^[16]. İnkübasyon periyodu 2-14 gün (ortanca 5 gün) arasında değişmektedir^[3]. En sık görülen klinik prezentasyonlar pnömoni, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) ve akut böbrek yetmezliği olmakla birlikte gastrointestinal yakınmalar, perikardit ve damar içi kanama (DİK) tablosu da görülebilir. En sık semptomlar ateş yüksekliği, öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, boğaz ağrısı, miyalji, diyare, kusma, karın ağrısı olmakla birlikte MERS-CoV için spesifik semptom ya da bulgu bulunmamaktadır^[26,27]. Başlıca semptomlar ve görülme sıklığı Tablo 1'de özetlenmiştir. Akciğer grafisi veya tomografisinde viral pnömoni ile uyumlu tutulum, ARDS, bilateral hiler infiltrasyon, tek taraflı ya da bilateral dağınık dansite artışı ve infiltrasyonlar, segmental, lobar ya da büyük çaplı opasiteler ve plevral efüzyon görülebilir,

Tablo 1. Başlıca semptomlar ve görülme sıklığı^[3,28]

Semptom	Görülme sıklığı
Ateş yüksekliği	%61,4-98
Öksürük	%54,3-83
Nefes darlığı	%60-72
Yorgunluk	%38-41,4
Kusma ve diyare	%21-30
Karın ağrısı	%24,3

ancak spesifik bir tutulumu yoktur. Hastalığın erken döneminde alt loblar, üst loblara göre genellikle daha çok etkilenmektedir^[3]. Ciddi pnömoni ve solunum yetmezliği genellikle ilk hafta içinde gelişmektedir, semptomların gelişmeye başlamasından mekanik ventilasyon ihtiyacına kadar geçen sürenin ortalama yedi gün olduğu bildirilmiştir^[3]. Olgularda sıklıkla diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi altta yatan hastalıklar bulunur. Suudi Arabistan'dan başka bir olgu serisinde eşlik eden enfeksiyonlar ve düşük albumin düzeyi enfeksiyonun ciddiyeti ile; 65 yaş üzerinde olmak ise mortalite ile ilişkili olarak saptanmıştır^[28].

Tanı

MERS-CoV olgularında spesifik laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte sıklıkla görülen bulgular; lökopeni, lenfositoz, trombositopeni, aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz yüksekliği, laktat dehidrogenaz yüksekliği, üre-kreatinin yüksekliği, DİK ve hemoliz bulgularıdır^[26,27]. Tanıda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), virüsün varlığını göstermek için en sık kullanılan yöntemdir, real time revers transkriptaz-PZR tanıda altın standarttır. En az iki spesifik genomik hedefin (upE ve ORF1a) PZR ile gösterilmesi ya da bir genomik hedefin (upE) PZR ile gösterilmesi ve ikinci bir hedefin (RdRpSeq ya da Nseq) sekans analizi ile kesin tanı konur^[29]. Tanıda ayrıca ELISA ya da immünfloresan antikor yöntemi kullanılarak yapılan serolojik testler de kullanılabilmektedir. MERS-CoV olumlu örneklerde filogenetik ağaca katkı sağlamak amacıyla genetik sekanslama yapılmalıdır^[30]. Tanı için tavsiye edilen örnekler viral yükün daha yüksek olması nedeniyle balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi alt solunum yolu örnekleridir, alt solunum yolu örneği alınamayan durumlarda üst solunum yolu örnekleri (nazofaringeal aspirat, nazofaringeal ve orofaringeal örnek), kan, dışkı ya da idrar örnekleri kullanılabilir. Virüs kan, idrar ve dışkıda gösterilmiş olmakla birlikte tanı koymada bu örneklerin yararlılığı belirsizdir. Alt solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulgularının olmadığı hastalarda ya da alt solunum yolu örnekleri alınamıyor ise, hem nazofaringeal hem de orofaringeal örnek alınarak tek bir kaba konmalı ve beraber test edilmelidir. Farklı zamanlarda farklı yerlerden çok sayıda örnek gönderilmesi ve viral klirensin saptanması amacıyla solunum yolu örneklerinin her 2-4 günde bir tekrarlanması öneriler arasındadır. Ardışık iki örneğin olumsuz saptanması viral klirensi gösterir. İki ile üç haftalık zaman aralığında akut ve konvalesan faz serum örneklerinin alınması da tanıda önerilen diğer bir uygulamadır^[3,30]. Yetersiz örnek gönderilmesi, örneğin hastalığın geç ya da erken döneminde alınması, yanlış taşıma ve saklama, testte teknik problemler nedeniyle yanlış negatiflik görülebilir. Mikrobiyolojik kanıt için örnek olarak trakeal aspirat, BAL ve balgam gibi alt solunum yolu örnekleri alınmalıdır. Örneklerin steril vida kapaklı sızdırmaz kaplara alınmasına,

alındıktan hemen sonra buzdolabında (2-8 °C arası) muhafaza edilip en fazla 72 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmasına, eğer ulaştırma süresi 72 saati geçerse, -80 derecede muhafaza edilerek kuru buz ile gönderilmesine dikkat edilmelidir^[27,30].

Olgu Tanımları ve Yönetimi

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen olası olgu akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan ve olguların epidemiyolojik ilişkili olduğu ülkelere (Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Ürdün, Katar, İran, Kuveyt, Yemen, Umman, Lübnan) son 14 gün içerisinde seyahat öyküsü bulunan ve/veya bu ülkelere seyahat öyküsü bulunan bir kişiyle seyahat dönüşünden sonraki 14 gün içerisinde yakın temasta bulunan ve semptomları bu temastan sonraki 14 gün içerisinde gelişen kişiler olarak tanımlanmıştır. Kesin olgu tanısı, olası olgu tanımına uyan olgularda laboratuvar yöntemlerle MERS-CoV saptanması ile konulmaktadır^[27]. Bu tanımlar DSÖ ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tanımları doğrultusunda belirlenmiştir.

Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen olası olgu tanımları:

Erişkinler (>14 yaş) için;

- 1- Klinik veya radyolojik akut solunumsal hastalık, pulmoner parankimal parankimal hastalık kanıtı (pnömoni veya ARDS) ateş ve toplum kökenli pnömoni ya da klinik yada radyolojik olarak tanı konulan ARDS,
- 2- Klinik ya da radyolojik olarak hastane kaynaklı pnömoni nedeniyle yatış,
- 3- Kesin veya olası MERS-CoV enfeksiyonu olgusu ile teması olan kişide iki haftalık süre içinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu belirtilerinin ortaya çıkması,
- 4- Açıklanamayan akut ateşli (>38 °C) hastalık ve vücutta ağrı, baş ağrısı, diyare, ya da bulantı/kusma, solunumsal semptomlar eşlik edebilir ya da etmez ve açıklanamayan lökopeni (beyaz kan hücresi $<3,5 \times 10^3/L$) ve trombositopeni ($<150 \times 10^3/L$).

Çocuklar için (<14 yaş);

- 1- Yukarıdaki durumları karşılayan ve aşağıdakilerden en az biri;
 - a) Semptomların başlangıcından önce 14 gün içinde kesin veya olası MERS-CoV enfeksiyonu olgusu ile temas,
 - b) Semptomların başlangıcından önce 14 gün içinde deve veya deve ürünleri ile temas,
- 2- Açıklanamayan ciddi pnömoni olmasıdır^[31].

Epidemiyolojik risk faktörleri; olguların epidemiyolojik ilişkilerinin belirlendiği ülkelerde son 14 gün içinde bulunmuş olmak, bu ülkelerden dönen birisi ile son 14 günde yakın temasta

bulunup semptomların bu temastan sonraki 14 gün içerisinde gelişmesi, kesin MERS-CoV hastalığı tanısı alan birisi ile yakın temas ve endemik bölgede develerle doğrudan temastır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından belirlenen olası olgu tanımı:

1- Ateş ve pnömoni ya da ARDS tablosu ile birlikte semptomların başlaması öncesi 14 gün içinde Arap Yarımadası'na seyahat ya da Arap Yarımadası'na seyahat ettikten sonra 14 gün içinde ateş yüksekliği akut solunum yolu hastalığı (pnömoni olması gerekli değil) gelişen biriyle yakın temas ya da ABD'de yerel ve eyalet sağlık birimleriyle danışma halindeyken etiyolojisi bilinmeyen akut solunum yolu hastalığı bulunan bir grubun içinde olmak,

2- Ateş ve solunum yolu semptomları ile birlikte semptomların başlaması öncesi 14 gün içinde sağlık hizmeti ile ilişkili MERS-CoV olgularının tespit edildiği, Arap Yarımadası'na yakın bölge veya ülkelerde bir sağlık merkezinde çalışan, hasta veya ziyaretçi olarak bulunmak,

3- Ateş ve solunum yolu semptomları ile birlikte MERS-CoV enfeksiyonu doğrulanmış biriyle yakın temas.

Bukriterlerle birlikte laboratuvar tanısının kesin koyulamaması^[32].

Temas risk faktörleri; MERS-CoV hastasına doğrudan bakım verme veya kişisel koruyucu ekipman olmaksızın MERS-CoV hastasının solunum sekresyonu ve diğer çıkartılarına maruz kalma, MERS-CoV hastasının örnekleri ile kişisel koruyucu ekipman olmaksızın laboratuvar testi çalışan veya standart biyogüvenlik kurallarına uymayan laboratuvar görevlileri, MERS-CoV hastalığı kesin tanısı alan kişinin vefatı sonrasında kişisel koruyucu donanım kullanmadan cenaze yıkayan kişiler, MERS-CoV hastası ile ev içi ve gündelik temas, MERS-CoV hastası ile sağlık kuruluşlarında veya toplumda yakın temastır. Yakın temas MERS-CoV'lu hastanın yaklaşık bir metre yakınında olmak veya önerilen koruyucu donanımı giymeksizin hastanın odası veya tedavi edildiği yerde uzun bir süre (>15 dk) bulunmak olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kesin olgunun ailesi ve ziyaretçileri, korumasız hizmet veren sağlık personeli, korumasız defin işlemini yapan personel temaslı takibine alınmalıdır. Kesin olgunun uçak yolculuğu söz konusuysa uçuş personeli, uçuş esnasında iki ön ve iki arka ile yan koltuklarda seyahat edenler, temaslı takibine alınmalıdır.

Olası olgu tespit edilmesi durumunda;

- 1- Öncelikle sağlık kurumu tarafından hastaya standart, temas ve damlacık temas önlemleri alınır,
- 2- Hastadan uygun örnekler alınıp uygun şartlarda saklanır,
- 3- MERS-CoV olası olgu bilgi ve laboratuvar istem formu doldurulur,

4- Halk Sağlığı Müdürlüğü referans laboratuvarına telefonla bilgi verildikten sonra formun bir nüshası ve örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırılır,

5- Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından olgu kümelenmesi şüphesinde olgular arası epidemiyolojik bağlantı araştırılır. Referans laboratuvar alınan numune sonuçlarını sağlık kurumlarına iletir.

Kesin olgu tespit edildiğinde;

1- Semptomların başlangıcından 14 gün sonra, sağlık kurumunda olgudan 2-3 ml serum için kan alınır,

2- Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından tüm yakın temaslılar tespit edilerek olgu takip algoritması uygulanır,

3- MERS-CoV kesin olgu formu doldurulur. İki-üç hafta sonra da MERS-CoV kesin olgu takip formu tamamlanır. Formlar Türk Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı'na iletilir^[27].

Şüpheli MERS-CoV olguları nefes darlığı, hipoksemi, pnömoni bulguları yoksa ve ev koşulları uygunsa evde izole edilebilir. Pnömoni, nefes darlığı ve düşük O₂ saturasyonu olan hastalar hastane koşullarında izlenmelidir.

Tedavi

MERS-CoV enfeksiyonu için özgül bir tedavi yoktur^[3]. Hasta yönetiminde temel amaç daha çok ikincil enfeksiyonları ve komplikasyonları önlemektir. SpO₂ >%90 olacak biçimde nazal oksijen ve intravenöz sıvı desteği ile ampirik antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. Hastalar ciddi solunum sıkıntısı ve sepsis yönünden yakından izlenmeli, 10-15 L/dk oksijene rağmen hipoksemik olan hastalarda olanak olan merkezlerde non invaziv ventilasyon, aksi takdirde erken mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Olguların ağırlığı nedeni ile çoğunlukla laboratuvar sonuçları elde edilinceye dek ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler ve antiviraller kullanılmaktadır. Böbrek yetmezliği gelişen olgularda renal replasman tedavisi gerekebilir. Ayrıca ciddi solunum sıkıntısı olanlarda oksijen desteği ve entübasyon gerekebilir^[33].

Primer hastalığın tedavisinde kendini randomize kontrollü bir çalışmayla ispatlamış bir antiviral yoktur. *In vitro* yapılan çalışmalarda MERS-CoV'un tip 1 interferon tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir^[34,35]. Hayvan deneylerinde interferon alfa 2b ve ribavirin kombinasyonunun akciğer hasarını ve viral yükü azalttığı gösterilmiştir^[36]. Suudi Arabistan'da yapılan bir retrospektif çalışmada tedaviyi kabul eden 20 ve kabul etmeyen 24 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada ribavirin renal doz ayarı yapılarak 8-10 gün, pegile interferon ise haftada bir kez iki hafta uygulanmıştır. Tedavi alan grupta 14. gün sağkalım anlamlı olarak daha iyi saptanırken, 28. gündeki sağkalımda

fark saptanmamıştır^[37]. Ribavirin tek başına MERS-CoV'a etkili değildir, etkili olabilmesi için toksik dozlara ulaşması gerekir. Ribavirin interferon ile birlikte verildiğinde sinerjik etki oluşur ve ribavirin etkili olur^[38,39]. Ribavirin, tip 1 interferon ve lopinavir/ritonavir kombinasyonu MERS-CoV enfeksiyonunda önerilen tedavi kombinasyonlarından biridir. Lopinavir/ritonavir SARS-CoV enfeksiyonundaki tedavi verileri nedeniyle önerilmektedir^[40]. Hayvan çalışmalarında lopinavir/ritonavirin tek başına, akciğerde bulunan MERS-CoV koloni sayısını tedavi almayan gruba göre azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada lopinavir/ritonavir tedavisi alan grupta semptomların tedavi almayan ve mikofenolik asit tedavisi alan gruptan daha hafif olduğu saptanmıştır^[41]. MERS-CoV'u hücre kültüründe inhibe eden siklosporin, mikofenolik asit, *in vitro* viral replikasyonu inhibe eden klorokin, klopromazin, lopinavir, loperamid gibi ilaçlar bulunmakla beraber bu ilaçların klinik kullanımdaki etkinlikleri hakkında veri yoktur^[3]. DDP4 reseptör inhibitörleri ve iyileşen hastaların serumlarının kullanılması, araştırılan diğer tedavi modelleridir^[6]. Bütün *in vitro* ve *in vivo* çalışma verilerine rağmen, henüz kendini ispatlayan bir öneri bulunmamaktadır. Bu bağlamda en önemli tedavi destek tedavisidir.

Korunma

MERS-CoV enfeksiyonundan korunmak için, DSÖ tarafından spesifik bir tarama, herhangi bir ülke ya da bölge için seyahat kısıtlaması ya da ticari kısıtlama önerilmemektedir^[42]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından umre ve hacca gidecek kronik hastalığı olan (diyabet, kronik akciğer hastalığı, immün yetmezlik gibi) kişilerin ilgili ülkeler tarafından MERS-CoV'a bağlı enfeksiyonunu daha ağır geçirebilecekleri konusundan uyarılmaları önerilmiştir^[43].

Hastalıktan korunmada sıkı kişisel hijyen ilk sırada yer almaktadır. Personel ve hasta tarafından kişisel koruyucu malzemelerin uygun kullanımını sağlamak, potansiyel MERS-CoV enfeksiyonlu hastaları erken belirlemek ve ayırmak, hastalar için uygun olanakları tahsis etmek, uygun temizlik uygulamalarını takip etmek, personel sağlığını izlemek ve eve gönderilebilecek düzeyde hasta olan sağlık çalışanlarının izinli sayılarak hastanede çalıştırılmamasını sağlamak, sıkı ziyaretçi politikası uygulamak, taburcu olabilecek hastaları mümkün olduğunda gözetimde ev izolasyonuna göndermek (evde tek başına kalabileceği havalandırması olan ve kişisel koruyucu ekipman kullanabilecek sosyo-ekonomik seviyede hastalarda), laboratuvar malzeme ve ekipmanlarının güvenli toplama ve kullanımını sağlamak ve morglarda ölü yıkama işlemi esnasında gerekli önlemleri almak korunmada uyulması gereken en önemli uygulamalardır. Hasta odasına giren tüm kişiler (doktor, hemşire, personel, hasta yakını) eldiven, önlük, cerrahi maske kullanmalıdır^[27,42,44,45]. Suudi Arabistan'da hastalığın hastane içi yayılımında bu önlemlere yeterince uyulmamasının neden olduğu düşünülmektedir.

Nitekim Haziran-Ekim 2014'te Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı nezdinde ülkemizden bir hastane grubunun yürüttüğü, yazarların da ekte yer aldığı Suudi Arabistan hastaneleri çalışanlarına yönelik Enfeksiyon Kontrol Eğitimi projesinin ardından sağlık personeli arasında olgu sayısı belirgin olarak azalmıştır.

Ek olarak, hastaya ağız bakımı yaparken, trakeal entübasyon, trakeostomi, entübasyon öncesi manuel ventilasyon, non-invaziv ventilasyon, endotrakeal aspirasyon, entübasyon, bronkoskopi, nazogastrik tüp takma, perkütan trakeostomi, kardiyopulmoner resüsitasyon, bronkoskopi, nebulizasyon gibi aerosolizasyonuna neden olabilecek girişim yapılacağına N95 maske, gözlük veya yüz siperliği kullanılmalıdır^[27,43]. Tüm bunların yanı sıra toplumda yayılımın önlenmesi amacı ile solunum hijyeni kurallarına uyulması önem taşımaktadır. Hastalıktan korunmada kişisel koruyucu ekipmanın doğru kullanımı hayati önem taşır. Kişisel koruyucu ekipman giyme ve çıkarma sırası Tablo 2'de özetlenmiştir. Oda havasında virüs olabileceğinden dolayı, maske mutlaka hastanın odasından çıktıktan sonra çıkarılmalıdır.

MERS-CoV hastalığı şüpheli veya kesin olguların hastaneye yatışlarında standart, temas ve damlacık önlemleri alınmalı, olgular mümkünse negatif basınçlı odada takip edilmelidir. Negatif basınçlı oda yok ise, hastalar tek kişilik, özel banyosu ve tuvaleti olan, kapatılabilir kapı içeren bir odada takip edilmelidir. Oda havalandırılmasında eğer hepa (high-efficiency particulate arrestance) filtre kullanılmıyorsa, havanın tekrar iç ortamlara dönmeyeceği şekilde havalandırma sağlanmalı, kullanılacak tıbbi malzemeler hastaya özel olmalı, oda dışına çıkarılmamalı, hastanın hastane içinde hareketi mümkün olduğu kadar kısıtlanmalıdır^[27,42,44].

Hastanın bulunduğu ortamın temizliği 1000 ppm klor tablet solüsyonu ile, hastanın çıktı ve sekresyonları ile kontamine çevre yüzeyin temizliği 10 000 ppm klor tablet solüsyonu veya virüs etkili diğer dezenfektanlar ile yapılabilir. Hastanın ölümü veya taburcu edilmesinden sonra, odada yer yüzey dezenfeksiyonu yapıp oda yeteri kadar havalandırıldıktan sonra odaya yeni bir hasta alınabilir^[27]. Eksitus olmuş hastalar yikanırken de kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır. Yıkama işlemine katılacak aile yakınlarının da koruyucu ekipman kullanması sağlanmalıdır.

Korunmada özellikle ana yüzey spike proteinin kullanıldığı aşı çalışmaları devam etmektedir. Ancak insan üzerinde kullanılabilecek lisanslı bir aşı henüz mevcut değildir^[46].

Tablo 2. Kişisel koruyucu malzemeler giyme ve çıkarma sırası^[27]

	Giyme sırası	Çıkarma sırası
1	El hijyeni	Eldiven
2	Önlük	Önlük
3	Maske	El hijyeni
4	Gözlük	Gözlük
5	Eldiven	Maske (hasta odası dışında)
6		El hijyeni

Sonuç

MERS-CoV etkin tedavisinin henüz olmaması ve özellikle hastane kaynaklı salgınlara yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Güney Kore'de yaşanan salgın Suudi Arabistan dışında da insandan insana bulaşla büyük salgınlara ulaşabileceğini göstermiştir. İnsanlara bulaşta ara konak develer olarak düşünülmeyle birlikte virüsün hayvandan insana geçiş yolu bilinmemektedir. Hayvandan insana geçiş ve insandan insana bulaş aşamalarının aydınlatılması için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedavide semptomatik yaklaşım ve geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi esastır. İnsanlarda interferon+ribavirin kombinasyonunun standart tedavi haline gelebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Spike proteinine karşı yapılan aşı çalışmaları devam etmektedir. Etkin kişisel korunma önlemlerinin alınması MERS-CoV salgınının önlenmesinde en önemli yol olarak öne çıkmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ayşe Uyan, Oğuz Reşat Sipahi, Ediz Tütüncü, Hilal Sipahi, Dilek Arman, Veri Toplama veya İşleme: Ayşe Uyan, Oğuz Reşat Sipahi, Ediz Tütüncü, Hilal Sipahi, Dilek Arman, Analiz veya Yorumlama: Ayşe Uyan, Oğuz Reşat Sipahi, Ediz Tütüncü, Hilal Sipahi, Dilek Arman, Literatür Arama: Ayşe Uyan, Oğuz Reşat Sipahi, Ediz Tütüncü, Yazan: Ayşe Uyan, Oğuz Reşat Sipahi, Ediz Tütüncü, Hilal Sipahi, Dilek Arman.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- McIntosh K, Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome [SARS] and Middle East Respiratory Syndrome [MERS] eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6. New York: Churchill Livingstone, 2015;1928-36.
- Tyrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K, Tajima M, Zakstelskaya LY, Easterday BC, Kapikian A, Bingham RW. Coronaviridae. Intervirology. 1975;5:76-82.
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. Lancet. 2015;386:995-1007.
- King AM, MJ A, Lefkowitz EJ. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. San Diego CA: Elsevier Academic Press, 2012.

5. Microbiology and Immunology Online, 27.06.2013 available from <http://www.microbiologybook.org/virol/coronaviruses.htm>
6. Corti D, Zhao J, Pedotti M, Simonelli L, Agnihothram S, Fett C, Fernandez-Rodriguez B, Foglierini M, Agatic G, Vanzetta F, Gopal R, Langrish CJ, Barrett NA, Sallusto F, Baric RS, Varani L, Zambon M, Perlman S, Lanzavecchia A. Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:10473-8.
7. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495:251-4.
8. 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;15:625-9.
9. Chan JF, Chan KH, Choi GK, To KK, Tse H, Cai JP, Yeung ML, Cheng VC, Chen H, Che XY, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. 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.
10. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, Fagbo SF, Kapoor V, Epstein JH, Alhakeem R, Durosinsoun A, Al Asmari M, Islam A, Kapoor A, Briese T, Daszak P, Al Rabeeah AA, Lipkin WI. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1819-23.
11. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, Madani TA. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014;370:2499-505.
12. Hemida MG, Perera RA, Al Jassim RA, Kayali G, Siu LY, Wang P, Chu KW, Perlman S, Ali MA, Alnaeem A, Guan Y, Poon LL, Saif L, Peiris M. Seroepidemiology of Middle East respiratory syndrome [MERS] coronavirus in Saudi Arabia [1993] and Australia [2014] and characterisation of assay specificity. *Euro Surveill*. 2014;19.
13. Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A, Said MY, Gluecks I, Lattwein E, Bosch BJ, Drexler JF, Bornstein S, Drosten C, Muller MA. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992-2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1319-22.
14. Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, Meyer B, Lattwein E, Muller MA, Drosten C. 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.
15. Kupferschmidt K. Infectious diseases. MERS surges again, but pandemic jitters ease. *Science*. 2015;347:1296-7.
16. World Health Organization [WHO], Investigation of cases of human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV], Updated 3 July 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178252/1/WHO_MERS_SUR_15.2_eng.pdf.
17. Drosten C, Meyer B, Muller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, Madani H, Sieberg A, Bosch BJ, Lattwein E, Alhakeem RF, Assiri AM, Hajomar W, Albarrak AM, Al-Tawfiq JA, Zumla AI, Memish ZA. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med*. 2014;371:828-35.
18. Obobo IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, Banjar AA, Al-Mugti H, Aloraini MS, Alkhalidi KZ, Almohammadi EL, Alraddadi BM, Gerber SI, Swerdlow DL, Watson JT, Madani TA. 2014 Mers-Cov outbreak in Jeddah a link to health care facilities. *N Engl J Med*. 2015;372:846-54.
19. 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.
20. 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;17:20290.
21. World Health Organization [WHO], Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV] - Saudi Arabia, Available from: <http://www.who.int/csr/don/23-march-2016-mers-saudi-arabia/en/>
22. Kingdom of Saudi Arabia, Ministry of Health Portal. Available from: <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/PressReleases/Pages/default.aspx>
23. World Health Organization [WHO], Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/mers-cov/en/>
24. Kingdom of Saudi Arabia, Ministry of Health Portal, Available from: <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/PressReleases/Pages/default.aspx>
25. World Health Organization [WHO], Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS- CoV] - Republic of Korea Son Erişim tarihi: 25 Ekim 2015. Available from: <http://www.who.int/csr/don/25-october-2015-mers-korea/en/>
26. World Health Organization, Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV] - Turkey, 24 October 2014. Available from: <http://www.who.int/csr/don/24-october-2014-mers/en/>
27. Sampathkumar P. Middle East respiratory syndrome: what clinicians need to know. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1153-8.
28. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, MERS-Cov Hastalığı. Available from: http://www.tkhk.gov.tr/DB/9/1668_merscov--hastaligi-v
29. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, Selim MA, Al Mutairi M, Al Nakhli D, Al Aidaroos AY, Al Sherbeen 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;29:301-6.
30. World Health Organization [WHO]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/WHO_interim_recommendations_lab_detection_MERSCoV_092014.pdf?ua=1.
31. World Health Organization, Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, June 2015. Kingdom of Saudi Arabia, Ministry of Health Portal, Case Definition and Surveillance Guidance- Updated June 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176982/1/WHO_MERS_LAB_15.1_eng.pdf
32. MERS Interim patient under investigation [PUI] Guidance and Case Definitions. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/case-def.html>
33. Al-Dorzi H M, Alsolamy S, Arabi YM. Critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Critical Care*. 2016;20:1.
34. Kindler E, Jonsdottir HR, Muth D, Hamming OJ, Hartmann R, Rodriguez R, Geffers R, Fouchier RA, Drosten C, Muller MA, Dijkman R, Thiel V. Efficient replication of the novel human betacoronavirus EMC on primary human epithelium highlights its zoonotic potential. *MBio*. 2013;4:e00611-12.
35. Ziebeck F, Weber M, Eickmann M, Spiegelberg L, Zaki AM, Matrosovich M, Becker S, Weber F. Human cell tropism and innate immune system interactions of human respiratory coronavirus EMC compared to those of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2013;87:5300-4.
36. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, Brining D, Bushmaker T, Martellaro C, Baseler L, Benecke AG, Katze MG, Munster VJ, Feldmann H. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013;19:1313-7.
37. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, Almakhlaifi GA, Albarrak MM, Memish ZA, Albarrak AM. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1090-5.

38. Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Jr., Frieman MB, Holbrook MR, Jahrling PB, Hensley L. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95:571-7.
39. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha 2b and ribavirin. *Sci Rep.* 2013;3:1686.
40. Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi JP, Shin HS, Rapid Response T. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. *Infect Chemother.* 2015;47:212-22.
41. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212:1904-13.
42. World Health Organization, Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV] infection, June 2015. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/ipc-mers-cov/en/
43. World Health Organization World - Travel advice on MERS-CoV for pilgrimages, June 2014. Available from: <http://www.who.int/ith/updates/20140603/en/>.
44. CDC. Interim infection prevention and control recommendations for hospitalized patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV]. Updated May 15, 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html>
45. Trajman A, Menzies D. Occupational respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:226-34.
46. Wang L, Shi W, Joyce MG, Modjarrad K, Zhang Y, Leung K, Lees CR, Zhou T, Yassine HM, Kanekiyo M, Yang ZY, Chen X, Becker MM, Freeman M, Vogel L, Johnson JC, Olinger G, Todd JP, Bagci U, Solomon J, Mollura DJ, Hensley L, Jahrling P, Denison MR, Rao SS, Subbarao K, Kwong PD, Mascola JR, Kong WP, Graham BS. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. *Nat Commun.* 2015;6:7712.