

Editöre Mektup

MERS CoV Enfeksiyonu

MERS CoV Infection

Servet Öztürk ¹, Özlem Özsoy Alıcı ¹, Canan Ağalar ¹

1. Fatih Sultan Mehmet Eğt. ve Arş. Hast. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

'Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus' (MERS-Cov) adını Ortadoğu ülkeleriyle bağlantılı vakalardan alan, daha çok erişkin ciddi alt solunum yolları enfeksiyonu ile seyreden Coronavirüs ailesinin yeni üyesidir. Birçok kanıt, bu virüsün hayvan orjinli olduğunu desteklemektedir. Mers-Cov ilk olarak Haziran 2012'de Suudi Arabistan'da saptanmıştır. Ekim 2013 itibariyle 144 vakada tespit edilmiştir. Tüm vakalar Arap yarımadası ile ilişkili olup, insandan insana bulaş konusunda kuvvetli veriler vardır. Tipik olarak hastalık ateş ve öksürük ile başlar. Titreme, boğaz ağrısı, miyalji ve artralji ile devam eder, ardından dispne, hızlı ilerleyen pnömoni ile seyreder ve mortalite oranı %43'tür. Semptomatik hastaların büyük çoğunluğunda altta yatan en az bir kronik hastalık saptanmıştır. MERS-Cov akut enfeksiyonu tanısı alt solunum yolu örneklerinde RT-PCR ile konulabilir. Halen yapılmış çalışmalarında etkinliği kanıtlanmış tedavisi yoktur. Semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mers-Cov, Ortadoğu, Pnömoni.

ABSTRACT

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) is a novel Coronavirus that caused severe lower respiratory tract infections in adults, especially in Middle Eastern countries. Many evidence are suggested that the virus might have an animal origin. MERS-CoV was first reported in Saudi Arabia in June 2012. Until October 2013, there were 144 confirmed cases; mortality rate of these cases is 43%. There is evidence of person-to-person transmission. Typically, the disease begins with fever and cough, then dyspnea and severe pneumonia develops. Most of the people have one or more chronic medical conditions. RT-PCR assays are used for rapid identification of MERS-CoV from bronchoalveolar lavage or sputum. Treatment is largely symptomatic and supportive and should be based on the patient's clinical condition.

Keywords: Mers-cov, Middle East, Pneumonia.

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Canan Ağalar

Yazışma Adres: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bostancı, İstanbul

Tel: +90 533 332 69 27

E-posta: agalarc@yahoo.com

Makale Gönderi: 12.12.2013 / **Kabul:** 10.02.2014

GİRİŞ

Coronavirüsler, tüm dünyada yaygın olarak görülen genel olarak sonbahar ve kış aylarında hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenterit etkenleridir. Yeni virüslerin ortaya çıkması potansiyel tehdit olarak görülmektedir. Son on yılda SARS-coronavirüs, H5N1 (kuş gribi), H1N1 (domuz gribi) küresel salgınlara neden oldular. Yeni virüslerin sayısındaki bu gözle görünür artış halk sağlığı açısından endişe doğurmaktadır. İklim değişiklikleri, yoğun uluslararası seyahat, immünsüprese populasyonun artışı ve diğer türler için adapte virus değişiklikleri bu artışın sebepleri olarak düşünülmektedir. SARS (severe acute respiratory syndrome) etkeni de bir coronavirus olup, Kasım 2002 ve Temmuz 2003 tarihleri arasında Hong Kong'da başlayan salgına neden olmuş, neredeyse pandemik hale gelmiş ve dünya çapında 8422 vaka ve 916 ölüme neden olmuştur.

Benzer özelliklerde yeni bir coronavirus enfeksiyonu, 2012 yılında Ortadoğu ülkelerinde ortaya çıkmıştır. Bu yeni virüsün, daha çok erişkinlerde ciddi akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan yeni bir coronavirus olduğu saptanmıştır. İlk vaka Suudi Arabistan'da Haziran 2012'de akut pnömoni ve böbrek yetmezliği olan bir hastada tespit edilmiştir (1). Devamında Katar kaynaklı İngiltere'de takip ve tedavi edilen bir vaka tespit edilmiştir (2). Ürdün'de Mart-Nisan 2012 tarihlerinde sağlık çalışanlarında aynı virus retrospektif olarak tespit edilmiştir (3). Ortaya çıktığı ülkeler çoğunlukla Ortadoğu ülkeleri olduğu için adına "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus" (MERS-CoV) adı verilmiştir. Yapmış olduğu hastalık tablosu da kısaca MERS olarak adlandırılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Nisan 2012 ile Ekim 2013 arasında 144 laboratuvar teyitli vaka 9 ülkede tespit edilmiştir (3-4-5-6). Bu ülkeler Ürdün, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, Suudi Arabistan Krallığı, Tunus, Fransa, Almanya, İtalya ve İngiltere'dir. Tüm vakalar Ortadoğu bağlantılıdır. Laboratuvar onaylı vakaların %80'den fazlası Suudi Arabistan'ın 6 şehrinden raporlanmıştır (6-7-8). Ayrıca Ürdün, Suudi Arabistan ve İtalya'da toplam 17 şüpheli vaka tanımlanmıştır (3-5-6-9). MERS-Cov hastaları için ortalama yaş 50 yıl (14 ay-94 yıl) olup, bunu %64,5'i erkek

olarak tespit edilmiş, 5 yaşın altında 3 vaka rapor edilmiştir (4). Hastaların %76'sında alta yatan bir kronik hastalık mevcuttur. Ölen hastaların %86'sında en az bir komorbid hastalık saptanmıştır. Tanı konan hastalarda en sık kronik böbrek yetmezliği, DM, kalp yetersizliği, HT tespit edilmiştir. Tanı konan 144 hastanın 5'inde immünsüpresyon mevcuttur. Bu hastaların 2 sinin immünsüpresif tedavi almakta olduğu, 2 sinin Multipl Myelom, 1 inin solid doku tümörü tanıları olduğu saptanmıştır. Suudi Arabistanda yapılan bir çalışmada 47 vakanın 45'inde DM, HT, Kalp yetersizliği, Kronik böbrek yetmezliği tespit edilmiştir (8). İnsandan insana bulaş Fransa, İtalya, Tunus, Suudi Arabistan Krallığı ve Ürdün'de tespit edilmiş olup ikincil vakalar sınırlıdır. Pek çok kanıt, virüsün hayvan orjinli olduğunu ileri süren hipotezleri desteklemiştir. Sınırlı filogenetik analizler MERS-CoV hastalarından alınan genetik örneklerin Güney Çin'deki yarasa ve kirpillerden alınan genetik örneklerle yakın ilişkisini ortaya koymuştur (10). Kanarya adaları, Umman (11) ve Mısır'daki (12) develerde, MERS-CoV veya benzer virüse karşı nötralize antikolar tespit edilmiştir.

KLİNİK

İnkübasyon süresi genellikle 5 gün ile 2 hafta arasında değişmektedir. Çevresel ve hayvanlardan edinilmiş bir enfeksiyonun birincil durumlar için kuluçka dönemi bilinmemektedir. MERS-CoV enfeksiyonları asemptomatikten, ARDS ile seyreden ağır pnömoni, sepsis şok-multiorgan yetmezliği sonucu ölüme sebep olan bir klinik yelpazede seyredebilir. Hastalık sıklıkla ateş ve öksürük (3-8-9-14) ile başlar. Titreme, boğaz ağrısı, miyalji ve artralji (2-5-8-14) ile devam eder, ardından dispne (5-8-9), hızlı ilerleyen pnömoni görülebilir. Hemen hemen tüm hastalar solunum sistemi semptomları verir. Bununla birlikte literatürde bildirilmiş ateş, üşüme-titre ve diare ile seyretmiş, takibinde pnömoni gelişmiş olgu mevcuttur. Hastaların 1/3'ünde GIS semptomları (bulantı-kusma, ishal) gözlenmiştir (5-8-9-14). Tanı konmuş hastaların %44'ünde pnömoni, %12'sinde ARDS gelişmiştir. Lökopeni ve Lenfopeni yaygın laboratuvar bulgusudur. Bazı ağır vakalarda kan (13), idrar (14), dışkıdaki (14) viral RNA düzeyi solunum yolundan fazla olabilir. Veriler ışığında alt solunum yolu örneklerinde virüs yükü, üst solunum yollarındakinden fazladır. Göğüs radyografisi bulguları değişken olmakla birlikte progresif viral pnömoni ve ARDS ile uyumludur. Bilateral hiler infiltrasyon, segmental veya lobar opasiteler, buzlu cam görünümü ve az miktarda pleural effüzyon bulgular arasındadır. Hastalığın seyrinde üst loblar alt loblara göre daha az etkilenir (1-3-5-14). Radyografik görünüm hızla değişebilir. BT'de ARDS ile seyreden vakalarda interstisyel infiltrasyonlar ve konsolidasyon gözlenir. Bazı ağır vakalarda renal yetmezlik, solunum yetmezliği ile birlikte gelişir. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda

diğer solunum yolu virüsleri ile (parainfluenza, rhinovirus, İnfluenza A H1N1, H5N1, İnfluenza B) veya Nazokomiyal bakteriyel enfeksiyon etkenleriyle (Klasiella, Staphylococcus, Acinetobacter, Candida) ko-enfeksiyonlar rapor edilmiştir (1-2-12-14). Semptomların ortaya çıkışından hospitalizasyon, yoğun bakıma giriş ve ölüm 4 ile 11,5 gün arasında değişmektedir. Yatan hastalardan iyileşenler ortalama 7 ile 9 gün arasında taburcu olmuşlardır. Hastaların %63,4'ü ağır akciğer yetmezliği ile seyrederken, %29,8'i ağır olmayan klinik belirtiler tespit edilmiştir. 18 vaka ise asemptomatik olarak raporlanmış olup WHO (World Health Organization) verilerine göre 22 Ekim 2013 tarihi itibarıyla 62'si kesin tanı, 3'ü şüpheli MERS-CoV hastası yaşamını yitirmiştir. MERS-CoV akut enfeksiyonu tanısı RT-PCR ile konulabilmektedir.

TEDAVİ

Patojen spesifik müdahalelerin yokluğunda; hasta yönetimi, büyük oranda organ desteği sağlanması, komplikasyonları önleme konusunda dikkatli olmayı içermektedir. Belirli durumlarda, fırsatçı patojenler ile koenfeksiyon durumunu en aza indirmek için ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal, antiviral, antifungal ajanların kullanılması gibi ek müdahaleler gerekebilir. ARDS'ye yönelik solunum desteği, ECMO tedavisi, kardiyovasküler destek, antimikrobiyal tedavi ve renal replasman tedavileri uygulanmaktadır (1-2-13-14). ECMO desteği yapılan 6 vakanın 5 tanesi ex olmuştur. (2-14-15). Ancak bu müdahalelerin tedavi etkinliğini belirleyecek vaka-kontrol çalışmaları yoktur. Hastalığın 3. Haftasından itibaren ECMO (Ekskrakorporeal Membran Oksijenizasyonu) ile tedavi edilmiş bir hasta semptomların başlamasından 298 gün sonra ölmüştür. 2 hasta ise uzamış ECMO desteği ile 35 gün sonra ex olmuşlardır (2).

Ciddi hastalığı olan birçok hastaya solunum sıkıntısı ve akciğer fibrozisini önlemek amacıyla yüksek doz steroid tedavi başlanmıştır, ancak başarılı olmadığı görülmüştür. Antiviraller dahil hiçbir antimikrobiyal ajan hastalığı iyileştirmede başarılı görülmemiştir. Bazı farmakolojik ajanlar In-vitro olarak MERS-Cov'a karşı önleyici etkiler göstermiştir. Test edilen maddeler arasında Interferon, Siklosporin A, Ribavirin, Nitazoksamid, Immunglobulinler, Lopinavir ve SARS-Cov plazması denenmiştir. (16-17-18-19-20). Bu ajanların etkin olduklarını gösteren klinik kanıtlara ulaşamamıştır. Son tahlilde bu tedavileri destekleyen klinik bilgi yoktur. Ancak makak maymunlarında ribavirin+Interferon-alfa2b tedavisi olumlu sonuçlar vermiştir (21). Özetle henüz etkili bir antiviral tedavi yoktur. Yüksek doz steroid ve ECMO tedavisinin etkili olduğu gösterilememiş olup destek ve semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Şu ana kadar Türkiye'de MersCov tanısı konmuş vaka yoktur. Hac ve umre ziyaretleri nedeniyle Sağlık

Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından Ekim 2013'de Yeni Coronavirüs Bilim Kurulunun kararı doğrultusunda vaka tanımı "Akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan ve vaka görülen ülkelere son 14 gün içerisinde seyahat öyküsü bulunan ve/veya vaka görülen ülkelere (Suudi Arabistan, Ürdün, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, İngiltere, Fransa, Almanya, Tunus, İtalya) seyahat öyküsü bulunan bir kişiyle seyahat dönüşünden sonraki 14 gün içerisinde yakın temasta bulunup semptomları bu temastan sonraki 14 gün içerisinde gelişen kişiler" şeklindedir, uygun numuneler (Trakeal aspirat, Bronkoalveolar lavaj, Balgam) referans laboratuvarlara gönderilmesi önerilmektedir.

Akut ağır pnömoni, ARDS, böbrek yetmezliği vb. semptomlar ile seyreden ve riskli bölgelere seyahat öyküsü olan vakalarda MERS-Cov enfeksiyonu olabileceği, ayırıcı tanıda akılda buldurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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):1814-20.
2. 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.
3. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, Alsheikh S, Alsanouri T. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:S12-8.
4. WHO (2012-2013) World Health Organization. Global Alert and Response. Coronavirus Infections. Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/
5. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2487-94.
6. WHO (2012-2013) World Health Organization. Disease Outbreak News Novel Coronavirus. Available at: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/indexhtml Last Accessed 22 October 2013.
7. Saudi Arabia Ministry of Health (2013) Media Statements. Corona. Available at: <http://www.moh.gov.sa/en/HealthAwareness/Corona/Pages/Press-Statements.aspx>, last accessed 22 October 2013.

8. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, Flemban H, Al-Nassir WN, Balkhy HH, Al-Hakeem RF, Makhdoom HQ, Zumla AI, Memish ZA. 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 Sep;13(9):752-61.

9. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al-Rabeeh 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. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):407-16. PubMed PMID:23782161.

10. 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 humans. *MBio.* 2012 Nov 20;3(6).

11. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, Muth D, Raj VS, Vries LS, 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):859-66.

12. Perera R, Wang P, Gomaa M, El-Shesheny R, Kandeil A, Bagato O, Siu L, Shehata M, Kayed A, Moatasim Y, Li M, Poon L, Guan Y, Webby R, Ali M, Peiris J, Kayali G. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudo-particle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, Jun 2013. *Euro Surveill.* 2013 Sep 5;18(36).

13. Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N, Lemaire X, Vuotto F, Goffard A, Behillil S, Enouf V, Caro V, Mailles A, Che D, Manuguerra JC, Mathieu D, Fontanet A, van der Werf S. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 2013 Jun 29;381(9885):2265-72.

14. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, Guggemos W, Kallies R, Muth D, Junglen S, Müller MA, Haas W, Guberina H, Röhnisch T, Schmid-Wendtner M, Aldabbagh S, Dittmer U, Gold H, Graf P, Bonin F, Rambaut A, Wendtner CM. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis.* 2013 Sep;13(9):745-51.

15. Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. *Euro Surveill.* 2013 Mar 14;18(11):20427.

16. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, Tsang AK, Xiao X, To KK, Lau SK, Woo PC, Zheng BJ, Wang M, Yuen KY. 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 Aug;67(2):130-40.

17. Public Health England, ISARIC (2013) Treatment of MERS-CoV: Decision Support Tool. Clinical Decision Making Tool for Treatment of MERS-CoV v.1.0, 18 June, 2013. Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317139281416, Last Accessed 22 October 2013.
18. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RW, Posthuma CC, van der Meer Y, Bārcena M, Haagmans BL, Snijder EJ, van den Hoogen BG. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol*. 2013 Aug;94(Pt 8):1749-60.
19. Josset L, Menachery VD, Gralinski LE, Agnihothram S, Sova P, Carter VS, Yount BL, Graham RL, Baric RS, Katze MG. Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predicts potential antivirals and important differences with SARS coronavirus. *MBio*. 2013 Apr 30;4(3):e00165-13.
20. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013;3:1686.
21. 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- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10):1313-7.