

# **MERS-CoV HASTALIĞI**

## **SAĞLIK ÇALIŞANLARI REHBERİ**

**(Bilim Kurulu Çalıőması)**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĐI**

**2014**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>2</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>3</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>3. EPİDEMİYOLOJİ</b>	<b>5</b>
<b>4. KLİNİK ÖZELLİKLER</b>	<b>6</b>
<b>5. MERS-COV ENFEKSİYONUNDA KAYNAK VE BULAŞ</b>	<b>7</b>
<b>6. LABORATUVAR TESTLERİ</b>	<b>8</b>
<b>7. ENFEKSİYON KONTROLÜ VE İZOLASYON</b>	<b>8</b>
<b>8. VAKA TANIM</b>	<b>11</b>
<b>9. NUMUNE ALIMI, SAKLANMASI VE NAKLİ</b>	<b>11</b>
<b>10. VAKA TAKİP ALGORİTMASI</b>	<b>13</b>
<b>11. TEMASLI ALGORİTMASI</b>	<b>14</b>
<b>12. TEDAVİ</b>	<b>16</b>
<b>13. VAKA GÖRÜLEN ÜLKELERE GİDECEK KİŞİLERİN YAPMASI GEREKENLER</b>	<b>16</b>
<b>14. SONUÇ</b>	<b>17</b>
<b>15. KAYNAKLAR</b>	<b>18</b>

## **GİRİŞ**

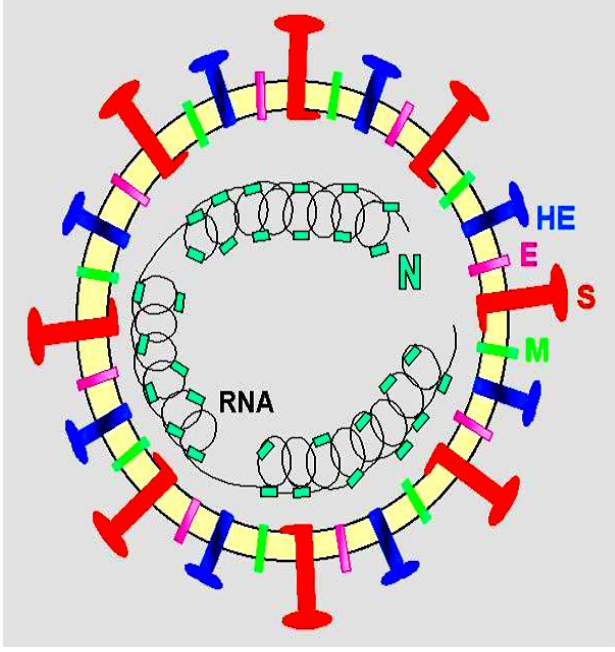
Coronavirüsler insanlarda dolaşımında olan alt tipleri HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV ile çoğunlukla soğuk algınlığına sebep olan virüslerdir. Ancak SARS Coronavirüs'ün (SARS-CoV) sebep olduğu Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS) gibi çok daha ciddi solunum yolu hastalıklarına da sebep olabilmektedirler. SARS-CoV 21. yüzyılın ilk uluslararası sağlık acil durumu olarak 2003 yılında, daha önceden bilinmeyen bir virüs halinde ortaya çıkmış olup yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra Coronavirus ailesinden, daha önce insan ya da hayvanlarda varlığı gösterilmemiş olan MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) Eylül 2012'de ilk defa insanlarda Suudi Arabistan'da tanımlanmış; ancak daha sonra aslında ilk vakaların Nisan 2012'de Ürdün Zarqa'daki bir hastanede görüldüğü ortaya çıkmıştır. SARS Coronavirüsü ile uzaktan bağlantılı olmasına rağmen, yaşanmış olan SARS tecrübesinden ötürü endişe oluşturmuştur.

Bu rehber, MERS-CoV hastalığı, etkeni, bulaşma yolları, vaka tanımları ve tanı yöntemleri hakkında bilgi vermek; MERS-CoV vakası veya teması ile karşılaşıldığında izlenmesi gereken strateji ve uygulama şekilleri hakkında yol göstermek amacıyla tüm sağlık personeli için hazırlanmıştır.

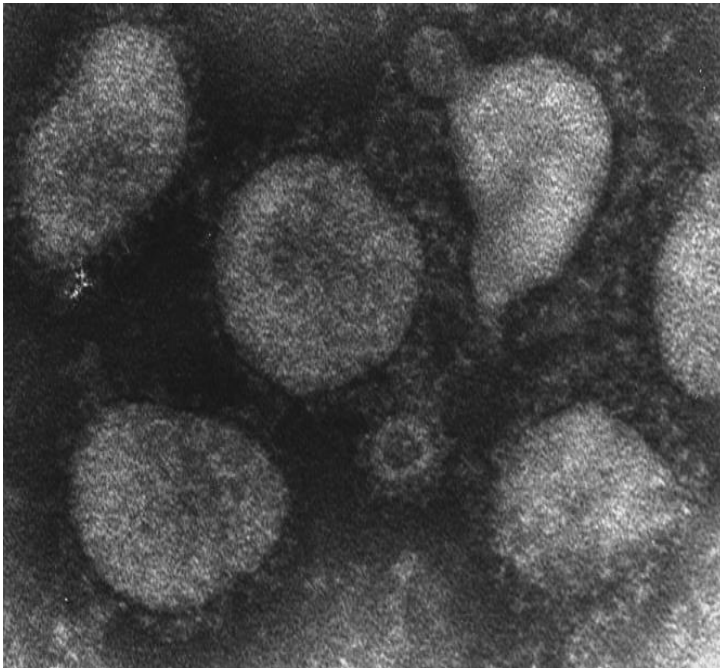
## 1. GENEL BİLGİLER

**Genel Özellikleri:** Corona virüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntılarının Latince'de "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Corona virüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir (Şekil 1 ve 2).

**Şekil 1:** Coronavirus'un şematik yapısı.



**Şekil 2.** Coronavirus'un elektron mikroskobu görüntüsü.



Corona virüsler, Coronaviridae ailesi içinde yer alırlar. Zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir, başlıca dört türde sınıflandırılırlar: Alfa-, Beta-, Gama- ve Delta corona virüsler. İnsan, yaras, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunabilmektedirler (evcil ve yabani hayvanlarda).

İnsanlarda Corona virüsün neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ciddi akut solunum sendromuna (severe acute respiratory syndrome, SARS) kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde solunumsal, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara neden olabilmektedir.

Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirusu (Middle East Respiratory Syndrome-CoV, MERS-CoV) beta - coronavirus ailesi içinde yer almaktadır. Fatalite oranı SARS salgınında %11 iken MERS-CoV'de %35-50 arasındadır.

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

MERS-CoV ilk olarak 2012 yılında 60 yaşında, 7 gündür ateş, öksürük, balgam ve solunum sıkıntısı olan ve daha önce önemli bir sağlık sorunu olmayan Suudi Arabistan'lı bir erkekte tespit edilmiştir. Hasta, tanı konulduktan 11 gün sonra solunum ve böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. İlk vakadan üç gün sonra Birleşik Krallıkta, 49 yaşında, hastalanmadan önce Suudi Arabistan'a yolculuk öyküsü olan Katar'lı bir erkek hastada görülmüştür. Bununla birlikte, aslında ilk vakaların Nisan 2012'de Ürdün Zarqa'daki bir hastanede görüldüğü ortaya konulmuştur. Solunumsal semptomların eşlik ettiği 13 hastanın 2'sinde geriye dönük olarak çalışılan hasta serumlarında virüs tespit edilmiştir. Bu hastaların diğer aile üyelerinde ve bakım veren sağlık çalışanlarında solunum semptomları gelişmiş ve daha sonra MERS-CoV tespit edilen temaslı bu iki vaka da kaybedilmiştir. Daha sonra Ortadoğu'dan Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, Ürdün, Umman ve Kuveyt'ten birincil vakalar bildirilmeye başlanmış; Tunus, Birleşik Krallık, Fransa, Almanya, İtalya ve Avusturya'da seyahat ilişkili vakalar tanımlanmıştır.

Vakaların %63,7'sinin erkek, yaş ortalamasının 47 ( 9 ay- 94 yaş, n=695) olduğu saptanmıştır. MERS-CoV ile klinik tablo gelişen vakaların %75'inde eşlik eden en az bir hastalık tespit edilmiştir. En sık eşlik eden hastalıkların diyabet, hipertansiyon, obezite, kanser, kronik böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları olduğu görülmüştür. Bu durumun, hastalığın SARS'a göre neden daha mortal olduğunu açıklayabilecek nedenlerden biri olduğu ve kronik hastalığı olan kişilerin MERS-CoV için risk taşıdığı söylenebilir.

Vakalar, Arap Yarımadası ile ilişkili olmakla birlikte, Suudi Arabistan MERS-CoV hastalarının en fazla rapor edildiği yerdir. Bununla birlikte ne Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ne de Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), Arap Yarımadası'na veya Suudi Arabistan'a yolculuk konusunda bir kısıtlama getirmemiştir. Mekke'ye her yıl milyonlarca insan hac ve umre için gelmektedir. Buna rağmen, klinik tablonun yeni tanımlandığı yıl, 10-31 Ekim 2012 tarihleri arasında 2012 hac mevsiminde dört milyon hacı arasında hiç MERS-CoV vakası da bildirilmemiştir. 2013 yılındaki hac mevsiminde ise yine herhangi bir vaka gösterilememiştir.

Ekim 2014 başı itibari ile Suudi Arabistan'da 756 laboratuvar olarak doğrulanmış vaka tespit edilmiş ve bu vakaların 322'si kaybedilmiştir (vaka mortalite hızı %42.6).

DSÖ verilerine göre, Eylül 2012 ile 16 Ekim 2014 tarihleri arasında dünyada 877 MERS-CoV vakası konfirme edilmiş, bu vakalardan 317'si kaybedilmiştir.

### 3. KLİNİK ÖZELLİKLER

MERS-CoV enfeksiyonunun klinik spektrumu; asemptomatik durumdan, ağır pnömoni ve akut solunum yolu yetmezliği sendromu Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ile septik şok ve ölümlü sonuçlanan çoklu organ yetmezliğine kadar değişebilmektedir.

İlk semptom ve bulgular ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, boğaz ağrısı, prodüktif olmayan öksürük, dispne, miyalji gibi genellikle spesifik olmayan semptom ve bulgulardır.

Ayrıca kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilmektedir. Bazı vakalarda hemoptizi görülmüştür. Ateş olmadan hafif solunumsal hastalık ve pnömoni gelişmeden önce diyare ile gelen atipik vakalar da bildirilmiştir.

Özgün olmayan klinik bulguların görülme sıklıkları:

- Ateş %98
- Ateş, titreme %87
- Öksürük %83
- Solunum yüzeyelleşmesi %72
- Miyalji %32
- Diyare %26
- Boğaz ağrısı %21
- Kusma %21
- Hemoptizi %17
- Abdominal ağrı %17

MERS-CoV ile sınırlı olmakla birlikte bazı hastalarda eş zamanlı diğer solunum yolu virüslerinin de (parainfluenza, rhinovirus, influenza A(H1N1)pdm09, influenza B, herpes simplex) klinik örneklerde varlığı bildirilmiştir. Ayrıca mekanik ventilasyonda izlenen bazı hastalarda sekonder hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* türleri, candida) gösterilmiştir.

Klinik tablonun geliştiği ve MERS-CoV tespit edilen hemen her hastada anormal göğüs radyolojik bulguları vardır. Göğüs radyografi bulguları hafif pulmoner infiltrasyondan tek veya bilateral yama tarzı dansiteler veya infiltrasyonlar, segmente veya lobar opasiteler, buzlu cam

görünümü, minimal plevral effüzyona kadar çeşitlilik gösterebilmektedir; ancak kavitasyon, beklenen bir bulgu değildir. Hastalığın erken döneminde alt akciğer lobları üst akciğer loblarına göre daha çok etkilenme eğilimindedir ve radyolojik ilerleme hızlı olmaktadır. Hastalar pandemik influenza (H1N1)'e benzer şekilde ciddi hipoksemi ve bilateral interstiyel infiltrasyonların eşlik ettiği ARDS'ye ilerleyebilmektedir.

Lökopeni, lenfopeni, lenfositoz, nötrofili, trombositopeni, tüketim koagülopatisi (DIC) MERS-CoV de görülebilen hematolojik anormalliklerdir. Bununla birlikte trombositopeni, influenza pnömonisine göre daha az sıklıkta görülmektedir.

Serum transaminazlar hastanede yatırılan MERS-CoV lü vakalarda genellikle hafif ve orta derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca hiponatremi, hipoalbuminemi, artmış laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri de bildirilmiştir.

MERS-CoV nedeniyle kaybedilen hastaların önemli bir kısmında akut renal yetmezlik tespit edilmiştir. Bu hastalarda öncelikle ARDS'nin eşlik ettiği akut ateşli hastalık geliştiği ve daha sonra akut renal yetmezliğe ilerlediği görülmüştür. MERS-CoV de renal patolojinin altta yatan nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Postmortem çalışmalarda renal dokuda MERS-CoV replikasyonuna dair bir kanıt gösterilememiştir. Bu durumun sıklıkla akut solunum yetmezliği sendromu sonrası olması ciddi bir hipoksemi nedeniyle organ yetmezliğine bağlı olabileceğini de akla getirmektedir.

#### 4. MERS-CoV ENFEKSİYONUNDA KAYNAK VE BULAŞ

**Kaynak:** MERS-CoV insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen, ilk C soyundan betakoronavirüs'tür ve Güney Asya, Avrupa, Tayland, Meksika, Gana ve Güney Afrika'daki yarasa ve kirpillerdeki koronavirüslerle yakın genetik ilişkisi mevcuttur.

Birkaç MERS-CoV'lu hastanın çiftlik hayvanlarına temas öyküsü olduğu raporlanmıştır. Daha sonra tek hörgüçlü develerde MERS-CoV'e karşı nötralizan antikolar tespit edilmiştir. Ayrıca 2003 yılında Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki deve serumlarında da bu nötralizan antikolar olduğu gösterilmiştir. Develerde seropozitiflik oranı %90'ı geçen bölgelerde, diğer çiftlik hayvanlarının (tavuk, keçi, koyun ve sığır) bakılan serum örneklerinde MERS-CoV nötralizan antikoru bulunmamıştır. Çalışmaların sonuçları MERS-CoV için tek hörgüçlü develerin ara bir konak olabileceğini akla getirmektedir. Fakat hala zoonotik kaynaktan direkt insana geçişin nasıl olduğu net değildir. Deveden insana veya insandan deveye geçiş veya başka bir ara konak olabileceği düşünülmektedir.

**Bulaş:** İnsandan insana bulaş MERS-CoV enfeksiyonunun önemli bir basamağını oluşturmaktadır. İkincil MERS-CoV vakalarının önemli bir kısmı sağlık bakımı verilen yerlerden kaynaklanmıştır. Bununla birlikte insandan insana bulaşların daha çok kendini sınırlayan şekilde ve düzensiz olduğu görülmüş, bu ikincil vakalarda asemptomatik seyir de bildirilmiştir.

Sporadik MERS-CoV vakalarında **inkübasyon süresini** tahmin etmek pek mümkün gözükmemektedir. Ancak, insandan insana bulaş vakaları incelendiğinde inkübasyon periyodunun 5 günün üzerinde olduğu ve iki haftaya kadar uzadığı tahmin edilmektedir.

MERS-CoV insandan insana bulaş vakaları incelendiğinde bulaşın meydana gelmesi için yakın temasa ihtiyaç var gibi görülmektedir. Solunum yolu ile bulaşma ihtimalinin yüksek; gaita, idrar ve kan yolu ile bulaşın daha düşük olabileceği düşünülmektedir.

## 5. LABORATUVAR TESTLERİ

İnsandaki ilk MERS-CoV vakası, tüm coronavirüs ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (reverse-transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) kullanılarak tanımlanmıştır. Daha sonra diğer testler geliştirilmiştir.

- a. **Moleküler Tanı:** PCR, virüsün varlığını göstermek için en sık (yaygın) kullanılan yöntemdir.
- b. **Serolojik Testler:** İmmünfloresan ve protein mikrodizi yöntemleri kullanılarak yapılan serolojik testler tanımlanmıştır. Fakat konfirmasyon testleri için, seroloji kullanılarak bir standart henüz oluşturulmamıştır.
- c. **Viral Kültür:** MERS-CoV'ün birtakım farklı hücre dizilerinde üretilebildiği gösterilmiştir.
- d. **Genetik Sekanslama:** MERS-CoV için pozitif olan örnekler genetik olarak sekanslanmalıdır. Eğer laboratuvar koşulları genetik sekanslamaya müsait değilse referans bir merkeze gönderilmelidir. Bu örnekler filogenetik ağaca katkı sağlayacaktır.

**Örnek Toplama:** MERS-CoV saptama olasılığını artırmak için semptomlar başladıktan sonra, farklı zamanlarda ve farklı yerlerden birden fazla örnek (nazofarengeal sürüntü, orofarengeal sürüntü, tükürük veya bronkoalveolar lavaj, serum, gaita/rektal sürüntü) alınması önerilmektedir. Örnek toplayan kişiler, kişisel koruyucu ekipmanlarını giymeli ve enfeksiyon kontrol önlemlerini almalıdır.

## 6. ENFEKSİYON KONTROLÜ VE İZOLASYON

**İzolasyon önlemlerine, bugün için virüs atılım süresi ve bulaştırıcılık süresi bilinmediği için, hastanın sağlık kuruluşunda bulunduğu süre boyunca devam edilmelidir.**

MERS-CoV zoonotik kaynaklarda gösterilmiş olmasına rağmen hayvandan insana geçiş henüz tam olarak gösterilememiştir.

Ayrıca insandan insana bulaş vakalarında, tam olarak kanıtlanamasa da, yakın temasın MERS-CoV yayılımında önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, MERS-CoV varlığı düşünülen vakalara standart ve damlacık izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Alt solunum yollarında viral yükün fazla olması, öksürük ve buradan kaynaklanan eksudanın viral atılımda önemli bir kaynak olabileceğini göstermektedir.

MERS-CoV, düşük sıcaklıklarda ve nemli ortamlarda ve pürüzsüz yüzeylerde de hayatta kalabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, hastane gibi ısı kontrollü ortamlarda MERS-CoV



çevresel alanlarda ve yüzeylerde kontaminasyon sonrası canlı kalabileceğinden bulaş için risk oluşturmaktadır. Buna rağmen standart hastane temizliğine uyulması yeterlidir.

**Tanı:** MERS-CoV enfeksiyonu tanısı için, ateş ve pnömoninin radyolojik bulguları olan her hastada vaka tanımında anlatılan sorular mutlaka sorulmalıdır.

Nazofarengeal sürüntüdeki ilk testler negatif olsa bile klinik ve epidemiyolojik ipuçları güçlü bir şekilde MERS-CoV'ü telkin ediyorsa, hastaların potansiyel olarak enfekte olduğu düşünülmeli ve tercihen alt solunum yolu örneklerinden test tekrarlanmalıdır.

**Hospitalizasyon:** MERS-CoV hastalığı tanısı almış kişiler, mekanik solunum desteği ve solunum izolasyonu sağlayabilecek hastanelerde takip ve tedavi edilmelidir.

#### MERS-CoV Vakaları ile Temas Edecek Personel\* İçin Gerekli Kişisel Koruyucu Malzeme

1. Eldiven,
2. Önlük,
3. Cerrahi maske,
4. N95 maske (solunum izolatörü),
5. Yüz koruyucu,
6. Gözlük,

olarak yataklı sağlık kurumları tarafından yeterli miktarda hazır bulundurulmalıdır.

\*Laboratuvar personeli, radyoloji teknisyeni, odanın temizliğini yapan personel, yemek dağıtıcılar dahildir.

#### Hasta Odasının Özellikleri

1. MERS-CoV hastalığı şüpheli veya kesin vakaların hastaneye yatışlarında standart, temas ve damlacık önlemlerinin alınması gerekmektedir.
2. Vakalar mümkünse negatif basınçlı odada takip edilmelidir.
3. Negatif basınçlı oda yok ise, hastalar tek kişilik, özel banyosu ve tuvaleti olan, kapatılabilir kapı içeren bir oda olmalıdır (oda havalandırılmasında, eğer hepa filtre kullanılmıyorsa hava tekrar iç ortamlara dönmeyecek şekilde havalandırma sağlanmalıdır).
4. Kullanılacak tıbbi malzemeler hastaya özel olmalı, oda dışına çıkarılmamalıdır. Hastalar arasında ortak malzeme kullanımına izin verilmemelidir.
5. Hastanın hastane içinde hareketi mümkün olduğu kadar kısıtlanmalıdır.

#### Hasta Odasına Giriş ve Hastaya Yaklaşım

1. Hasta odasına girişler sınırlandırılmalı, mümkünse en aza indirilmeli, hasta ziyaretçileri ve refakatçi yasaklanmalıdır; giriş-çıkışlar kayıt altına alınmalıdır. Özellikle hastane

çalışanlarının odaya girişi sınırlandırılmalı, sadece hastanın bakımından sorumlu olan personelin odaya girişine izin verilmelidir.

2. Hasta odasına girişlerde kişisel koruyucu malzemelerin (eldiven, cerrahi maske, gözlük veya yüz siperliği, önlük, alkol bazlı el dezenfektanı) kullanımına özen gösterilmelidir.
  - a. Hasta odasına giren tüm kişiler eldiven, önlük, cerrahi maske, kullanmalıdır.
  - b. Muayene, tedavi ve kişisel bakım yapan kişiler eldiven, N95 maske kullanmalıdır.
  - c. Hasta ile cilt, kan ya da damlacık enfeksiyonuna yol açabilecek şekilde temas edecek veya hastanın sekresyonları veya vücut çıktılarının aerosolizasyonuna neden olabilecek girişim yapılacağında N95 veya solunum izolatörü, yüz siperliği kullanılmasına özen gösterilmelidir.
  - d. Kişisel koruyucu ekipmanlar giyilirken ve çıkartılırken kurallara uygun bir şekilde sırayla giymeye (önlük, maske, gözlük, yüz koruyucusu ve eldiven) ve çıkarmaya (eldiven, gözlük, yüz koruyucu, önlük ve maske) dikkat edilmelidir. Özellikle maskenin hasta odasından çıktıktan sonra en son çıkartılması ve sonrasında el hijyeni uygulanması ihmal edilmemelidir.
  - e. Eldivenin yırtılması durumunda eldivenler değiştirilmelidir.
3. Aerosolizasyona neden olabilecek işlemler sırasında hasta odasında mutlak ihtiyaç duyulan sağlık personeli dışında kimse olmamasına özen gösterilmelidir. İşlem sırasında kapının kapalı olması sağlanmalı, işlem sonrasında bir süre, giriş-çıkış dahil kapının açık tutulmamasına çalışılmalıdır.
4. Hastaya temas öncesi ve sonrası el hiyenine dikkat edilmelidir. Bu amaçla sabun ve su veya alkol bazlı el dezenfektanları kullanılabilir. Eller gözle görülür derecede kirli ise el dezenfektanı yerine mutlaka su ile sabun kullanılmalıdır.
5. Hasta bakım ekipmanları ve tıbbi cihazlar hastaya özel olmalı, tek kullanımlık olanlar tercih edilmelidir.
6. Hasta bakımı için kullanılan, hastaya özel kullanımı sağlanamayan ve tek kullanımlık olmayan tıbbi ekipmanlar üreticisinin talimatlarına ve hastane politikalarına göre temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.
7. Hasta odasından çıkarken veya hastaya bakım verilen alanı terk ederken bakım veren sağlık personeli, kullandığı kişisel koruyucu ekipmanları özen göstererek çıkartmalıdırlar. Kişisel koruyucu ekipmanlar hastane politikalarına ya da üreticinin yeniden kullanma talimatlarına göre temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.
8. Hasta, tıbbi açıdan önemli bir neden olmadıkça odasından çıkarılmamalı, odadan çıkması gerekli ise cerrahi maske ile transferi yapılmalıdır.
9. Hastanın bulunduğu ortam ve çevre temizliğinde, hasta nakledilmesinde kullanılan ambulanslarda dahil olmak üzere standart temizlik prosedürleri uygulanmalı, 1 000 ppm klor tablet solüsyonu kullanılmalıdır.
10. Hasta çıktıları ve sekresyonları ile kontamine olan yüzeylerin temizliğinde 10 000 ppm klor tablet solüsyonu veya virüsid etkili diğer dezenfektanlar tercih edilmeli, temizlik yapacak personel de kişisel koruyucu ekipmanlar (eldiven, önlük, cerrahi maske, gözlük) kullanmalıdır.
11. Hastanın ölümü veya taburcu edilmesinden sonra odada yer yüzey dezenfeksiyonu yapılır ve odanın yeteri kadar havalanmasının ardından odaya yeni bir hasta alınabilir.

12. MERS CoV tanısı almış hastaya ölümü sonrasında, otopsi yapan kişiler veya gashane çalışanları temasları sırasında kalın eldiven, N 95 maske, gözlük ve önlük kullanılmalıdır.

MERS-CoV enfeksiyonu olan hasta ile ilgilenen sağlık çalışanı kendisinde, hasta kişi ile temasından sonraki 14 gün içinde, akut hastalığı düşündürecek herhangi bir bulgu veya semptom görürse mutlaka ilgili hekimlere haber vermeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

## 7. VAKA TANIMI

Olası Vaka: Akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan ve vakaların epidemiyolojik ilişkili olduğu ülkelere\* son 14 gün içerisinde seyahat öyküsü bulunan ve/veya bu ülkelere seyahat öyküsü bulunan bir kişiyle seyahat dönüşünden sonraki 14 gün içerisinde yakın temasta bulunup semptomları bu temastan sonraki 14 gün içerisinde gelişen kişiler.

\*Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, Umman, Ürdün, Kuveyt, Yemen, Lübnan, İran.

Kesin Vaka: Olası vaka tanımına uyan olgulardan laboratuvar yöntemlerle MERS-CoV saptanan olgular.

## 8. NUMUNE ALIMI, SAKLANMASI VE NAKLİ

MERS-CoV hastalığı düşünülen vakalardan üst solunum yolu örneklerinin negatif çıkma ihtimalinin yüksek olması nedeni ile aşağıda bahsedilen klinik örnekler alınmalıdır.

- Alt solunum yolu örnekleri = Trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, balgam.

Steril, vida kapaklı ve sızdırmaz kaplara 2-3 ml alınmalıdır. Alındıktan hemen sonra buzdolabında (2-8 derece arası) muhafaza edilmeli ve en fazla 72 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer ulaştırma süresi 72 saati geçerse, -70 derecede muhafaza edilmeli ve kuru buz ile gönderilmelidir.

Hastalardan alt solunum yolu örneklerinin alınamadığı durumlarda üst solunum yolu örnekleri (boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü, farengeal sürüntü) alınarak gönderilmelidir.

- Örnekler uygun koşullarda ve sürede ulaştırılmalıdır.



## **Numune Transportu Kuralları ve Transport Şekli**

Olası vakanın epidemiyolojik öyküsünde hasta bir kişi ile temas öyküsü var ise numuneler referans laboratuvara gönderilmelidir.

## VAKA TAKİP ALGORİTMASI

**OLASI VAKA:** Akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan **ve** vakaların epidemiyolojik ilişkili olduğu ülkelere\* son 14 gün içerisinde seyahat öyküsü bulunan **ve/veya** bu ülkelere seyahat öyküsü bulunan bir kişiyle seyahat dönüşünden sonraki 14 gün içerisinde yakın temasta bulunup semptomları bu temastan sonraki 14 gün içerisinde gelişen kişiler



### SAĞLIK KURUMU

- Hastaya standart, temas ve damlacık önlemleri alınır.
- Uygun numune alınarak uygun şartlarda saklanır.\*\*
- MERS-CoV Olası Vaka Bilgi ve Laboratuvar İstem Formu doldurulur.
- Form ve numune en kısa sürede Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne ulaştırılır.



### HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜĞÜ

- Referans Laboratuvarına telefonla bilgi verildikten sonra formun bir nüshası ve numune laboratuvara en kısa sürede ulaştırılır.
- Formun diğer nüshası faks ya da e-posta ile THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı'na gönderilir.
- Vaka kümelenmesi şüphesinde vakalar arasında epidemiyolojik bağlantı araştırılır.
- Referans Laboratuvarı'ndan alınan numune sonuçları Sağlık Kurumları'na iletilir.



### REFERANS LABORATUVARLARI

HSM tarafından iletilen numuneler analiz edilir. Sonuçlar HSM'ne ve THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı'na bildirilir.



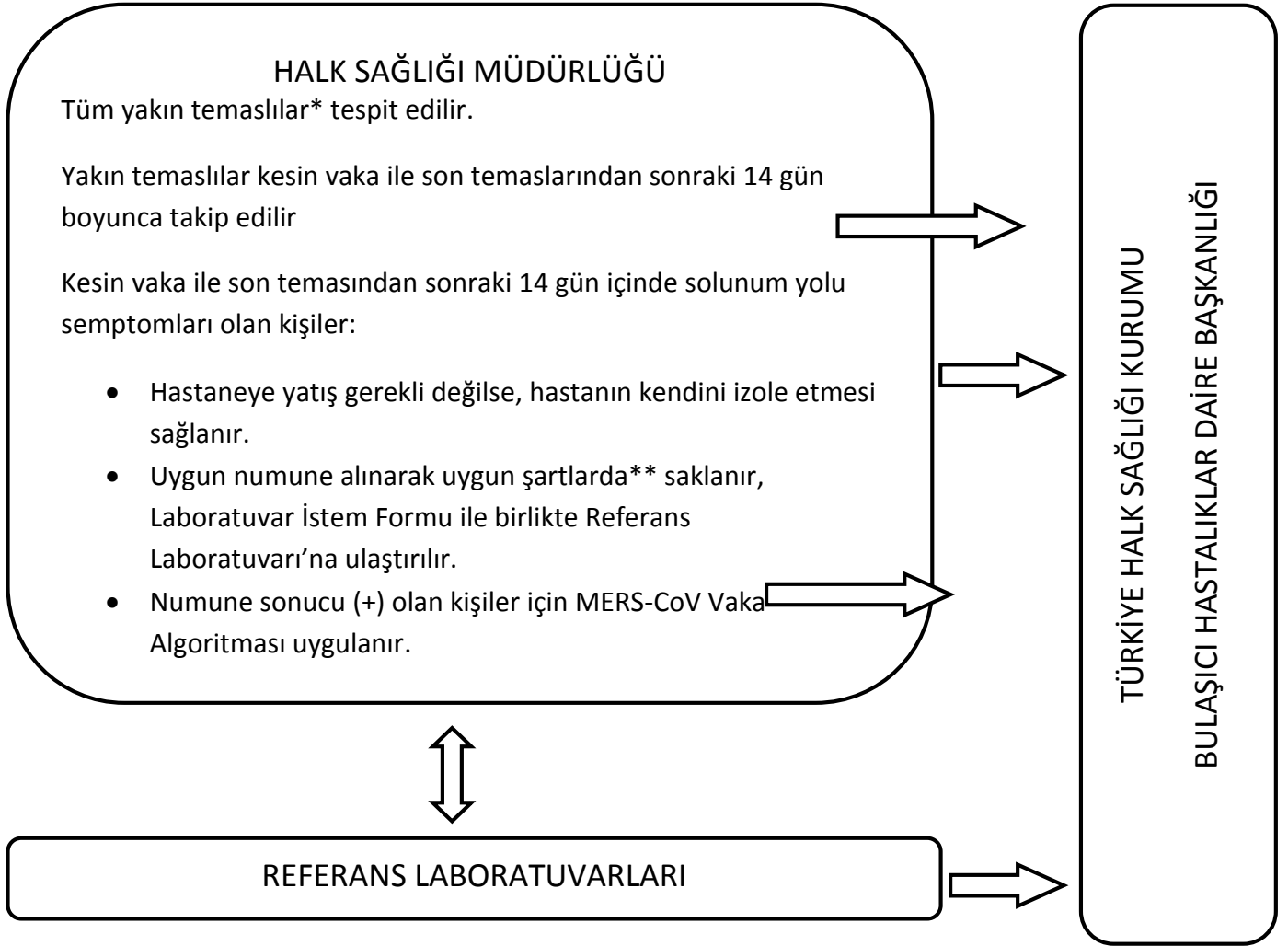
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU BULAŞICI HASTALIKLAR DAİRE BAŞKANLIĞI

FAX: 0 312 565 54 54 e-mail: bulasicihdb@thsk.gov.tr

\* Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, Umman, Ürdün, Kuveyt, Yemen, Lübnan, İran

\*\* Trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, balgam. Steril, vida kapaklı ve sızdırmaz kaplara 2-3 ml alınmalıdır. Alındıktan hemen sonra buzdolabında (2-8 °C arası) muhafaza edilmeli ve en fazla 72 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

## TEMASLI ALGORİTMASI



\*Yakın temaslı tanımı: (Kesin vakada hastalığın semptomlarının başladığı tarihten itibaren semptomatik olduğu süre boyunca)

- Kesin bir vakanın semptomatik döneminde evde ya da başka bir mekanda uzun süreli olarak(>15 dakika) yakın temasın olması,
- Kesin bir vakanın semptomatik döneminde muayene, tedavi ya da kişisel bakımını yapan kişi ya da damlacık oluşturan bir durumda (endotrakeal entübasyon, ventilasyon gibi) yakın çevresinde bulunan ve bu esnada tam kişisel korunma ekipmanı kullanmayan kişiler.

\*\* Trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, balgam. Steril, vida kapaklı ve sızdırmaz kaplara 2-3 ml alınmalıdır. Alındıktan hemen sonra buzdolabında (2-8 °C arası) muhafaza edilmeli ve en geç 72 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

## UÇAK TEMASLISI

15 Ağustos 2014 tarihli Bilim Kurulu toplantısında alınan kararlar gereğince:

- MERS-CoV kesin tanısı konan vakalar ile aynı uçakta seyahat etmiş olan yolculardan iki ön, iki arka, iki yan koltuktaki tahmini temaslı yolcular temastan iki hafta sonrasına kadar takip edilmelidir.

- Uçak personeli ve hasta ile teması olan görevliler de temaslı olarak değerlendirilmelidir.

Temaslı kişiler, sağlık personeli tarafından takip edilmeli, günlük ateş izlemi yapılmalı ve ateş olduğu anda izolasyon önlemleri alınmalı

## YAKIN TEMASLI

(Kesin vakada hastalığın semptomlarının başladığı tarihten itibaren semptomatik olduğu süre boyunca)

- Kesin bir vakanın semptomatik döneminde evde ya da başka bir mekanda uzun süreli olarak yakın temasın (75cm-1m arası mesafede en az 15 dk kalmak, cilt teması veya tükürük gibi salgılarla temas etmek) olması,
- Kesin bir vakanın semptomatik döneminde muayene, tedavi ya da kişisel bakımını yapan kişi ya da damlacık oluşturan bir durumda (endotrakeal entübasyon, ventilasyon gibi) yakın çevresinde bulunan ve bu esnada tam kişisel korunma ekipmanı kullanmayan kişiler.

## MERS-CoV Hastalığı veya Hastalık Şüphesi Olanlar

1. Eğer bir kişi MERS-CoV enfeksiyonu açısından doğrulaması yapılmışsa veya değerlendiriliyorsa ve hastaneye yatması gerekmiyorsa;

-Evindeki ve toplumdaki diğer kişilere enfeksiyonu yayma riski nedeni ile evindeki diğer kişilerden farklı bir odada oturmalı,

-Doktor randevusu öncesi durumu hakkında sağlık kuruluşuna bilgi verilmeli,

-Öksürdüğünde veya hapşırdığında bir mendille veya kolu ile ağzını kapatmalı, ellerini sıklıkla yıkamalı; başka bir kişi/kişiler ile aynı ortamı paylaştığı (ev, sokak, toplu taşıma araçları, hastane vb.) zaman yüz maskesi takmalı,

-Kişisel eşyalarını başkaları ile paylaşmamalı, ev halkının bardak, tabak, havlu gibi eşyalarını kullanmamalı; eğer kullanması gerekirse bu eşyaları iyice su ve sabunla yıkamalıdır.

-Ayrıca semptomlarını takip etmeli, eğer hastalığında bir kötüleşme olursa acil tıbbi yardım istemelidir.

2. MERS-CoV enfeksiyonu için doğrulaması yapılmış veya değerlendirmesi devam eden bir kişi ile yakın temas etmiş olanlar, son temaslarından sonraki 14 gün boyunca günde iki kez ateşlerini ölçmeli, öksürük, solunum sıkıntısı ile baş ağrısı, boğaz ağrısı, bulantı-kusma ve ishal gibi diğer erken semptomların olup olmadığını takip etmelidirler.

## 9. HASTA BAKIMI VE YAPILAN TEDAVİLER

MERS-CoV için spesifik bir tedavi olmaması, viral kinetiğinin bilinmemesi nedeni ile uygulanan tedavi destekleyici, ikincil enfeksiyonları ve komplikasyonları önlemeye yöneliktir.

Tedavide ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler, antiviraller (oseltamivir ve/veya asiklovir) ve anti fungal ajanlar kullanılmıştır.

Renal replasman tedavisi yapılmıştır.

Ayrıca birçok hastaya solunum yetmezliğinin ilerlemesini ve akciğer fibrozisini önlemeye yönelik olarak yüksek doz kortikosteroid verilmiştir. Ciddi solunum sıkıntısı olan hastalara oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporal membran oksijenasyonu uygulanmıştır.

Bunların dışında interferon- $\alpha$ , ribavirin, intravenöz immünglobülin de denenmiştir.

Şu an genel olarak corona virüsler için geliştirilmiş bir aşı yoktur.

## 10. VAKA GÖRÜLEN ÜLKELERE GİDECEK KİŞİLERİN YAPMASI GEREKENLER

Arabistan Yarımadası ve çevresindeki ülkelere sporadik ve kümesel vakaların görülmesi nedeniyle buraya yolculuk planlayanlar için korunma tedbirleri uygulanmalıdır. 65 yaş ve daha üzerinde olanlar, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, solunumsal hastalığı ve diyabet gibi kronik bir hastalığı olanlar, konjenital veya edinilmiş immün yetmezliği olanlar, malign veya terminal hastalığı olanlar, hamile kadınlar ve 12 yaşın altındaki çocuklar bu bölgeye yolculuk için daha riskli bulunmuştur.

Hac ve umre yolculuğu yapacak kişiler için el hijyeni, öksürük ve aksırık sırasında ağız ve burun kapatılması, solunum sekresyonları ile temas durumunda ellerin yıkanması akut ateşli solunumsal semptomları olan kişilerden en az 1 metre uzakta durmak, kalabalık alanlarda maske kullanmak gibi solunumsal hijyen önerileri, gıda güvenliği önerileri (çiğ süt ve hayvansal ürünler tüketmemek, çiğ tüketilecek sebze ve meyveleri iyice yıkayarak tüketmek gibi), kişisel hijyen önerileri ile hayvanlarla temastan kaçınmak tavsiye edilmektedir.

Sporadik ve kümesel MERS-CoV vakalarının görüldüğü ülkelere seyahat edenlerin, bu ülkelere bulunduğu sürede ateş ve öksürüğün eşlik ettiği ciddi akut solunumsal bir hastalık gelişmesi durumunda hemen ilgili yerlere haber vermesi, solunum hijyen önerilerine dikkat etmesi, mümkünse kalabalık yerlere girmemesi, eğer girmek zorunda kalıyorsa ağızını ve yüzünü kapatması önerilmektedir. Yolculuk dönüşü 14 gün içinde ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gelişirse sağlık kuruluşuna başvurmaları ve burada uzmanlara Ortadoğu'ya yolculuk öyküsünü bildirmeleri gerekmektedir.



## 11. SONUÇ

MERS-CoV tespit edildikten sonra, bulunduğu bölge ile izole kalmamış, vaka sayısı giderek artmış ve kıtalar arası bildirimler olmuştur. MERS-CoV'ün SARS-CoV'e benzemesi ve mortalitesinin daha yüksek olması endişe vericidir ve küresel sağlığı tehdit etmektedir.

Arabistan Yarımadası ve çevresindeki ülkelere gidecek kişilerin ve sağlık çalışanlarının dikkatli olması, gerekli önlemleri alması, yolculuk dönüşü 14 gün içinde hastalananların doktora başvurması ve yolculuk öyküsünü bildirmesi ile birlikte multidisipliner bir yaklaşım önemlidir.

## 12. KAYNAKLAR

1. Milne-Price, S., K.L. Miazgowicz, and V.J. Munster, *The emergence of the Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*. Pathog Dis, 2014. **71**(2): p. 119-34.
2. Geng, H. and W. Tan, *A novel human coronavirus: Middle East respiratory syndrome human coronavirus*. Sci China Life Sci, 2013. **56**(8): p. 683-7.
3. Zhou, N., et al., *The receptor binding domain of MERS-CoV: the dawn of vaccine and treatment development*. J Formos Med Assoc, 2014. **113**(3): p. 143-7.
4. Zaki, A.M., et al., *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia*. N Engl J Med, 2012. **367**(19): p. 1814-20.
5. WHO. *Novel Coronavirus Infection in the United Kingdom*.
6. de Groot, R.J., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group*. J Virol, 2013. **87**(14): p. 7790-2.
7. WHO. *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - update*. 2013 [cited 2014 20.09.14]; Available from: [http://www.who.int/csr/don/2013\\_06\\_07/en/](http://www.who.int/csr/don/2013_06_07/en/).
8. Hilgenfeld, R. and M. Peiris, *From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses*. Antiviral Res, 2013. **100**(1): p. 286-95.
9. Assiri, A., et al., *Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus*. N Engl J Med, 2013. **369**(5): p. 407-16.
10. WHO. *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update—as of 11 June 2014*. 2014 [cited 2014 20.09.2014]; Available from: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/MERS-CoV\\_summary\\_update\\_20140611.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS-CoV_summary_update_20140611.pdf?ua=1).
11. Chung, S.J., et al., *Debate on MERS-CoV respiratory precautions: surgical mask or N95 respirators?* Singapore Med J, 2014. **55**(6): p. 294-7.
12. Hui, D.S., Z.A. Memish, and A. Zumla, *Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome*. Curr Opin Pulm Med, 2014. **20**(3): p. 233-41.
13. WHO, *Novel Coronavirus Infection in the United Kingdom*. 2012.
14. Perlman, S., *The Middle East respiratory syndrome--how worried should we be?* MBio, 2013. **4**(4).
15. Breban, R., J. Riou, and A. Fontanet, *Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk*. Lancet, 2013. **382**(9893): p. 694-9.
16. Assiri, A., 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): p. 752-61.
17. Sampathkumar, P., *Middle East Respiratory Syndrome: What Clinicians Need to Know*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(8): p. 1153-1158.
18. The Who Mers-Cov Research, G., *State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans*. PLoS Curr, 2013. **5**.
19. Drosten, C., et al., *Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(9): p. 745-51.
20. Guery, B., et al., *Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission*. Lancet, 2013. **381**(9885): p. 2265-72.
21. Schneider, M.K. and J.D. Seebach, *Xenotransplantation literature update, November-December 2013*. Xenotransplantation, 2014.
22. Cunha, C.B. and S.M. Opal, *Middle East respiratory syndrome (MERS): A new zoonotic viral pneumonia*. Virulence, 2014. **5**(6): p. 650-654.
23. Chan, J.F., S.K. Lau, and P.C. Woo, *The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the "knowns" and "unknowns"*. J Formos Med Assoc, 2013. **112**(7): p. 372-81.

24. Joob, B. and V. Wiwanitkit, *Novel Middle East respiratory syndrome and renal failure*. Ren Fail, 2014. **36**(1): p. 147.
25. Memish, Z.A., et al., *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Disease in Children*. Pediatr Infect Dis J, 2014.
26. Khalid, M., et al., *Ribavirin and interferon (IFN)-alpha-2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a preliminary report of two cases*. Antivir Ther, 2014.
27. van Boheemen, S., et al., *Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans*. MBio, 2012. **3**(6).
28. Cotten, M., et al., *Full-genome deep sequencing and phylogenetic analysis of novel human betacoronavirus*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(5): p. 736-42B.
29. Annan, A., et al., *Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(3): p. 456-9.
30. Wacharapluesadee, S., et al., *Group C betacoronavirus in bat guano fertilizer, Thailand*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(8): p. 1349-51.
31. Anthony, S.J., et al., *Coronaviruses in bats from Mexico*. J Gen Virol, 2013. **94**(Pt 5): p. 1028-38.
32. Ithete, N.L., et al., *Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(10): p. 1697-9.
33. Lau, S.K., et al., *Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus*. J Virol, 2013. **87**(15): p. 8638-50.
34. Memish, Z.A., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(11): p. 1819-23.
35. Reusken, C.B., et al., *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013*. Euro Surveill, 2013. **18**(50): p. 20662.
36. Reusken, C.B., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(10): p. 859-66.
37. Hemida, M.G., et al., *Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013*. Euro Surveill, 2013. **18**(50): p. 20659.
38. Perera, R.A., et al., *Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013*. Euro Surveill, 2013. **18**(36): p. pii=20574.
39. Meyer, B., et al., *Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013*. Emerg Infect Dis, 2014. **20**(4): p. 552-9.
40. Haagmans, B.L., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(2): p. 140-5.
41. Agency, H.P. *Novel coronavirus 2012 in the UK: situation at 19 February 2013*. Health Protection Report. 2013 [cited 2014 21.09.2014]; Available from: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2013/hpr0813.pdf>.
42. Al-Tawfiq, J.A. and Z.A. Memish, *Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission and phylogenetic evolution*. Trends Microbiol, 2014.
43. Al-Tawfiq, J.A., *Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus infection: an overview*. J Infect Public Health, 2013. **6**(5): p. 319-22.
44. Cauchemez, S., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(1): p. 50-6.
45. Narayanan, K., C. Huang, and S. Makino, *SARS coronavirus accessory proteins*. Virus Res, 2008. **133**(1): p. 113-21.

46. Raj, V.S., et al., *Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC*. Nature, 2013. **495**(7440): p. 251-4.
47. Ohnuma, K., et al., *Inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection by anti-CD26 monoclonal antibody*. J Virol, 2013. **87**(24): p. 13892-9.
48. Du, L., et al., *The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development*. Nat Rev Microbiol, 2009. **7**(3): p. 226-36.
49. Wang, N., et al., *Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4*. Cell Res, 2013. **23**(8): p. 986-93.
50. Lu, G., et al., *Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26*. Nature, 2013. **500**(7461): p. 227-31.
51. Du, L., 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): p. 9939-42.
52. Yang, Y., et al., *The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists*. Protein Cell, 2013. **4**(12): p. 951-61.
53. WHO *WHO guidelines for investigation of cases of human infection with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS -CoV)*. 2013.
54. Corman, V.M., et al., *Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction*. Euro Surveill, 2012. **17**(39).
55. Corman, V.M., et al., *Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections*. Euro Surveill, 2012. **17**(49).
56. Bialek, S.R., et al., *First confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in the United States, updated information on the epidemiology of MERS-CoV infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - May 2014*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014. **63**(19): p. 431-6.
57. Prevention, C.f.D.C.a. *Case Definitions*. 2014.
58. Zumla, A. and D.S. Hui, *Infection control and MERS-CoV in health-care workers*. Lancet, 2014. **383**(9932): p. 1869-71.
59. van Doremalen, N., T. Bushmaker, and V.J. Munster, *Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions*. Euro Surveill, 2013. **18**(38).
60. WHO, *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)- update*. 2014.
61. Prevention, C.f.D.C.a., *Interim Guidance for Preventing MERS-CoV from Spreading to Others in Homes and Communities*. 2014.
62. Prevention, C.f.D.C.a., *Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*. 2014.
63. Al-Tawfiq, J.A., A. Zumla, and Z.A. Memish, *Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV*. Travel Med Infect Dis, 2014.
64. WHO, *World-travel advice on MERS-CoV for pilgrimages*. 2014.
65. Arabi, Y.M., et al., *Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection*. Ann Intern Med, 2014. **160**(6): p. 389-97.
66. Hart, B.J., et al., *Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays*. J Gen Virol, 2014. **95**(Pt 3): p. 571-7.
67. de Wilde, A.H., et al., *MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment*. J Gen Virol, 2013. **94**(Pt 8): p. 1749-60.
68. Falzarano, D., et al., *Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin*. Sci Rep, 2013. **3**: p. 1686.
69. Falzarano, D., et al., *Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques*. Nat Med, 2013. **19**(10): p. 1313-7.

70. Al-Tawfiq, J.A., et al., *Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study*. *Int J Infect Dis*, 2014. **20**: p. 42-6.
71. Chan, J.F., et al., *Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus*. *J Infect*, 2013. **67**(6): p. 606-16.
72. Russell, C.D. and J. Haas, *Cyclosporine has a potential role in the treatment of SARS*. *J Infect*, 2013. **67**(1): p. 84-5.
73. Bermejo Martin, J.F., J.L. Jimenez, and A. Munoz-Fernandez, *Pentoxifylline and severe acute respiratory syndrome (SARS): a drug to be considered*. *Med Sci Monit*, 2003. **9**(6): p. SR29-34.
74. Lu, L., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread*. *Microbes Infect*, 2013. **15**(8-9): p. 625-9.
75. de Wit, E., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110**(41): p. 16598-603.
76. Yao, Y., et al., *An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus*. *J Infect Dis*, 2014. **209**(2): p. 236-42.
77. Du, L., et al., *A truncated receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein potently inhibits MERS-CoV infection and induces strong neutralizing antibody responses: implication for developing therapeutics and vaccines*. *PLoS One*, 2013. **8**(12): p. e81587.
78. Ma, C., et al., *Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: Implication for designing novel mucosal MERS vaccines*. *Vaccine*, 2014. **32**(18): p. 2100-8.
79. Almazan, F., et al., *Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate*. *MBio*, 2013. **4**(5): p. e00650-13.
80. Kim, E., et al., *Immunogenicity of an adenoviral-based Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine in BALB/c mice*. *Vaccine*, 2014.
81. Tang, X.C., et al., *Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(19): p. E2018-26.
82. Ying, T., et al., *Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies*. *J Virol*, 2014. **88**(14): p. 7796-805.
83. Jiang, L., et al., *Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein*. *Sci Transl Med*, 2014. **6**(234): p. 234ra59.
84. Mair-Jenkins, J., et al., *The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis*. *J Infect Dis*, 2014.