

MERS CoV

Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus

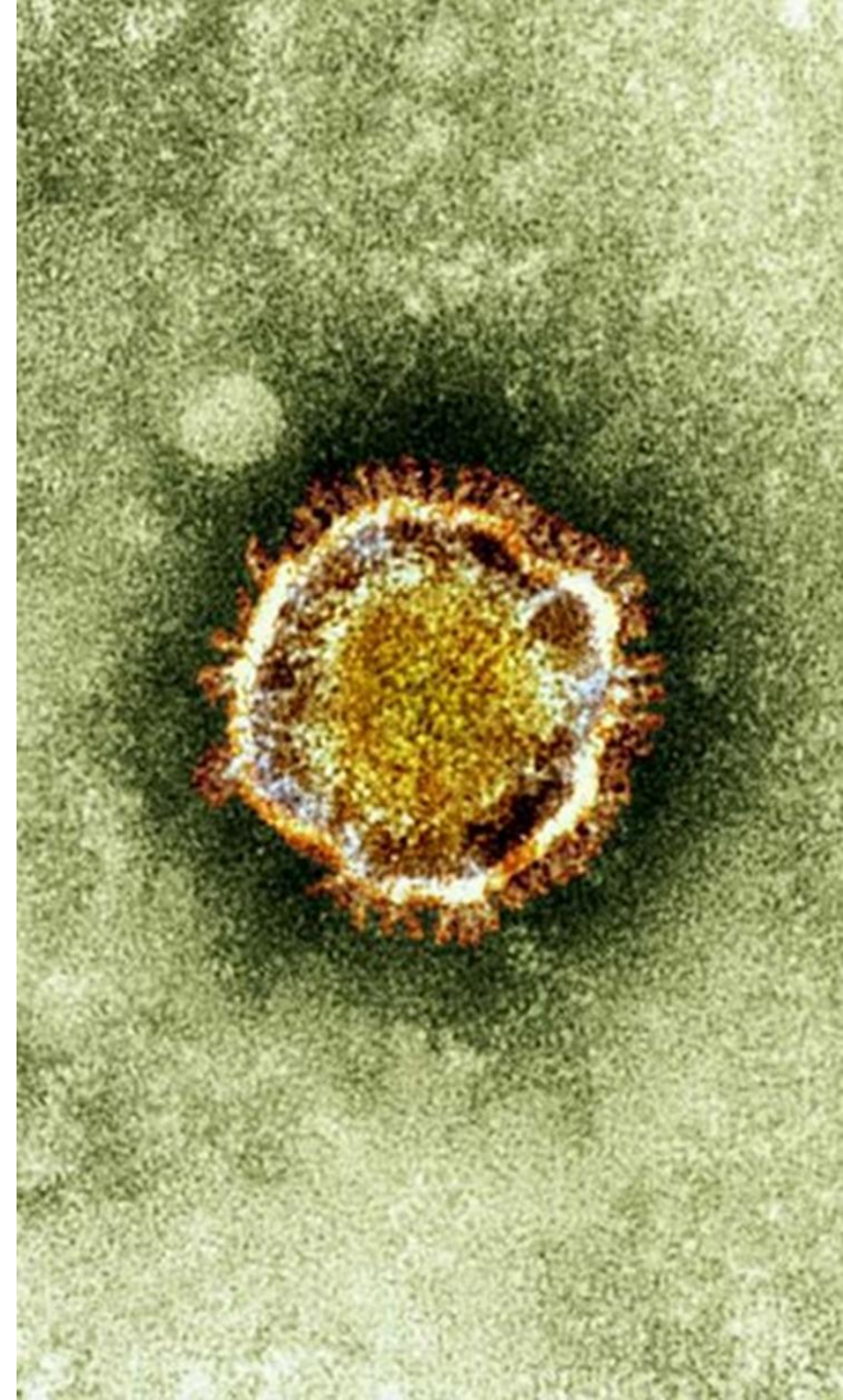


Dr. Gönül Şengöz

22 Ekim 2013

Sunum planı

- Salgınlar bilgisi
- SCV-SARS deneyimi
- Corona virüslerin karakteristik özellikleri
- MERS CoV
- Klinik özellikler
- Vaka tanımları
- Şimdiki durum
- Yayılım
- Enfeksiyon kontrol önlemleri



Solunum yolu ile bulaşan viral hastalık salgınlarına genel bakış

- Global dünya düzeni
- Mikroorganizmaların konak seçiciliği, gen alışverişi
- Yeni bir virüsün ortaya çıkışı, solunum yolu ile geçiş, bulaştırıcılık özelliği, kaynak, yayılım, insandan insana geçiş, salgın oluşturma yeteneği, morbidite ve mortalite, aşı üretimi
- Kuş gribi, SARS, domuz gribi,
- Panik ya da korku yeni bir tehdit olabilmektedir, ekonomik, sosyal ya da kültürel
- Yeni virüslerin ortaya çıkışı dünya için bir tehdit olarak algılanmaktadır.



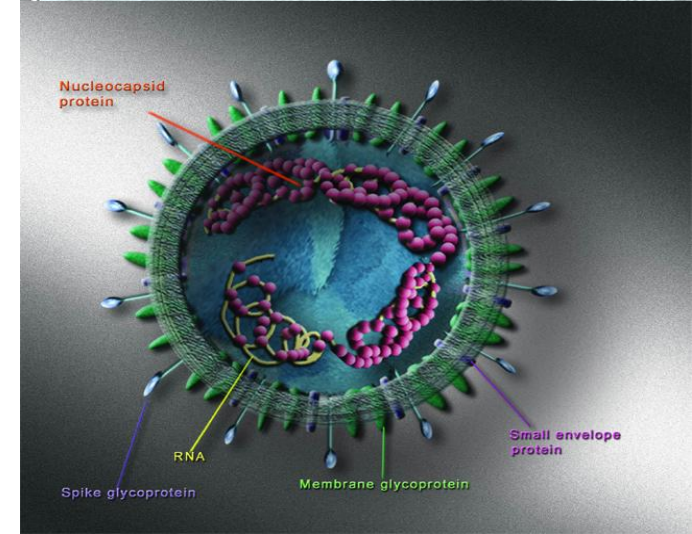
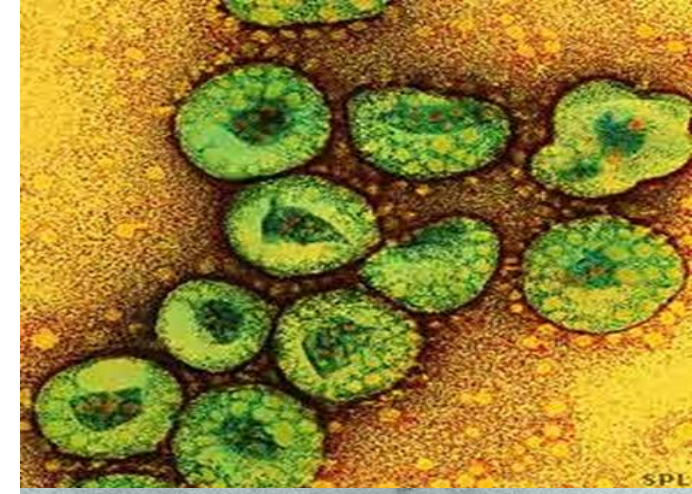
SCV-SARS

- SARS-Severe Acute Respiratory Syndrome
- Hastalık ilk defa 2002 yılının ikinci yarısında Uzakdoğu Asya'da gripal enfeksiyon şeklinde ortaya çıkmıştır.
- Solunum yetmezliği ve buna bağlı ölümlerin görülmesi enfeksiyonun gripal enfeksiyonlardan farklı olduğunu göstermiştir.
- Hastalık Çin, Hong Kong, Kanada, Endonezya, Filipinler, Singapur ve Tayland'dan bildirilmiştir.
- Hastalık etkeni 2003 yılında tanımlanmıştır.



SCV özellikleri

- Etken Coronaviridae Familyasında yer alan Coronavirus Tor 2 suşudur.
- Virüse SARS Associated Coronavirus (SCV) ismi verilmiştir.
- 80-160 nm büyüklüğünde, pleomorfik, küresel ya da elips şeklinde, helikal simetrik bir virüstür.
- Tek sarmallı, zarflı, RNA virüsüdür.



SARS klinik bulgular

- Hastalıkta inkübasyon süresi 2-7 gündür, 10 güne uzayabilir.
- Hastalıkta ilk belirti genellikle yüksek ateştir.
- Huzursuzluk hissi, titreme, boğaz yanması, öksürük, kas ağrısı, pnömoni, solunum derinliğinin kısılması veya zor nefes alma şeklinde belirtiler görülür.
- Olguların %10 kadarı hipoksi, solunum kollapsı ve ölüm ile sonuçlandı.
- Diabetli olgularda ölüm oranı daha yüksekti.



SARS patogenezi

- Patogenezi ve immün cevap hakkındaki bilgiler son derece kısıtlıdır.
- Otopsi çalışmaları ilk hedefin akciğer olduğunu göstermiştir.
- Fatal vakalarda beyin dahil multipl organ tutulumu saptanmıştır.
- IL-2 reseptörleri ve mannoz bağlayan lektin genetik çalışmalarda önemli bulunmuştur.
- ACE-2 ve L-SIGN (CD 209L) SARS CoV için fonksiyonel reseptör olarak saptanmıştır.



SARS laboratuvar özellikleri

- Hastalığın erken dönemlerinde radyolojik bulgular normaldir, ilerleyen dönemlerde fokal interstisiyal infiltratlara bağlı konsolide sahalar tesbit edilir.
- Hastalarda lökopeni görülür.
- Lenfosit sayılarında azalma dikkati çeker.
- Hastalarda Laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz ve transaminazlar yükselebilir.
- İlerleyen dönemde bu bulgulara ilaveten çoğu hastalarda trombositopeni tablosu gelişir.



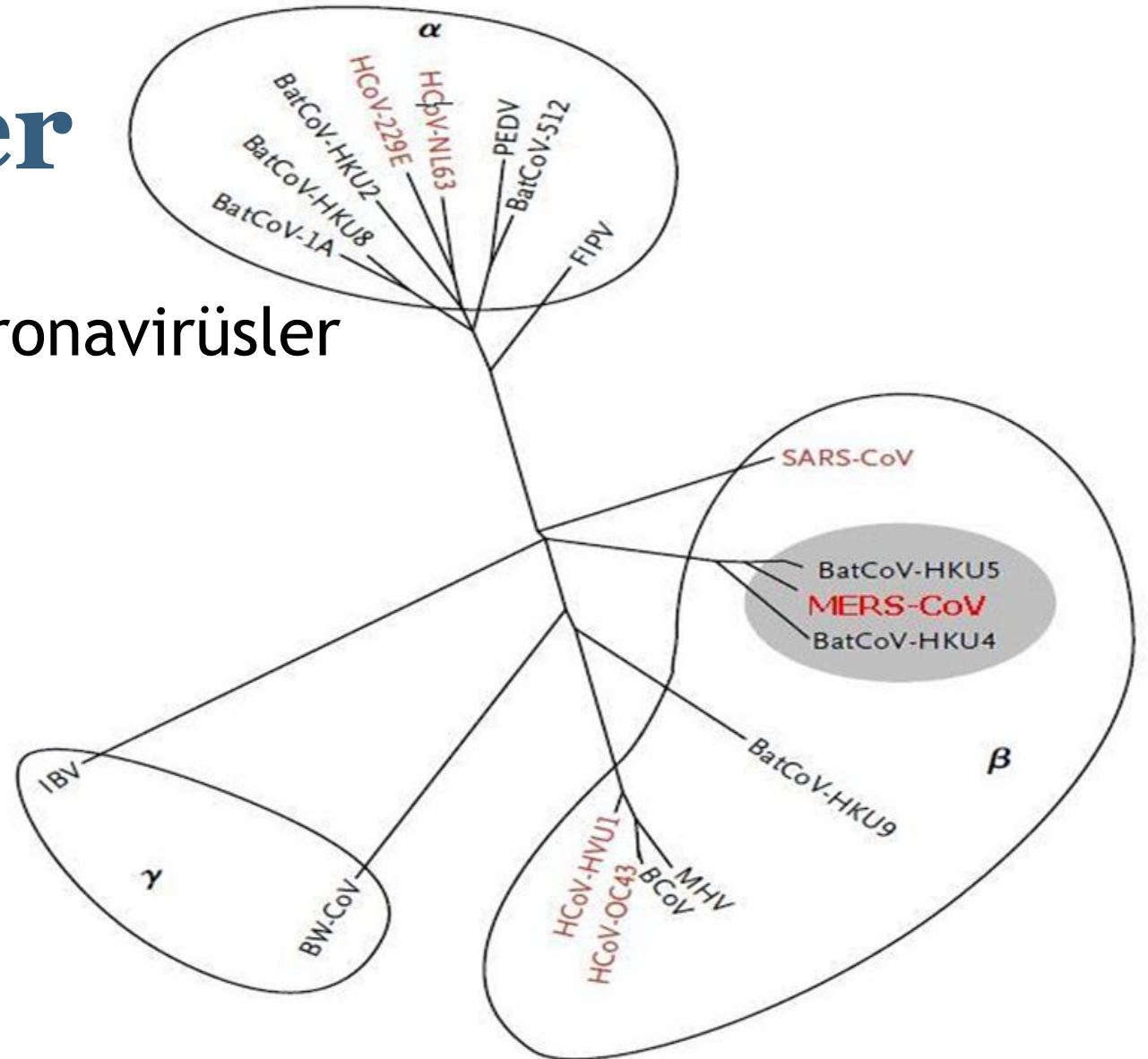
SARS korunma ve kontrol

- Hastalığın ülkeler arasında yayılmasında seyahat eden insanların rolü vardır.
- Bulaşma genellikle yakın temas ile olur. Hastanın bütün çıkartıları enfektif kabul edilir.
- Hastalar daima eldiven, koruyucu önlük ve maske ile muayene edilmelidir.
- Ellerin yıkanması önemlidir.
- Henüz uygulanan bir aşısı bulunmamaktadır.
- DSÖ seyahat kısıtlaması önerisinde bulunmuştur.
- Salgın Temmuz 2003'te sonlandığında 8096 olgu, 774 ölüm (%9.6 ölüm oranı) kaydedilmiştir.



Coronavirüsler

- İnsanlarda dolaşımda olan Coronavirüsler
 - HCoV-229E
 - HCoV-OC43
 - HCoV-NL63
 - HKU1-CoV
- SARS-CoV
- MERS-CoV

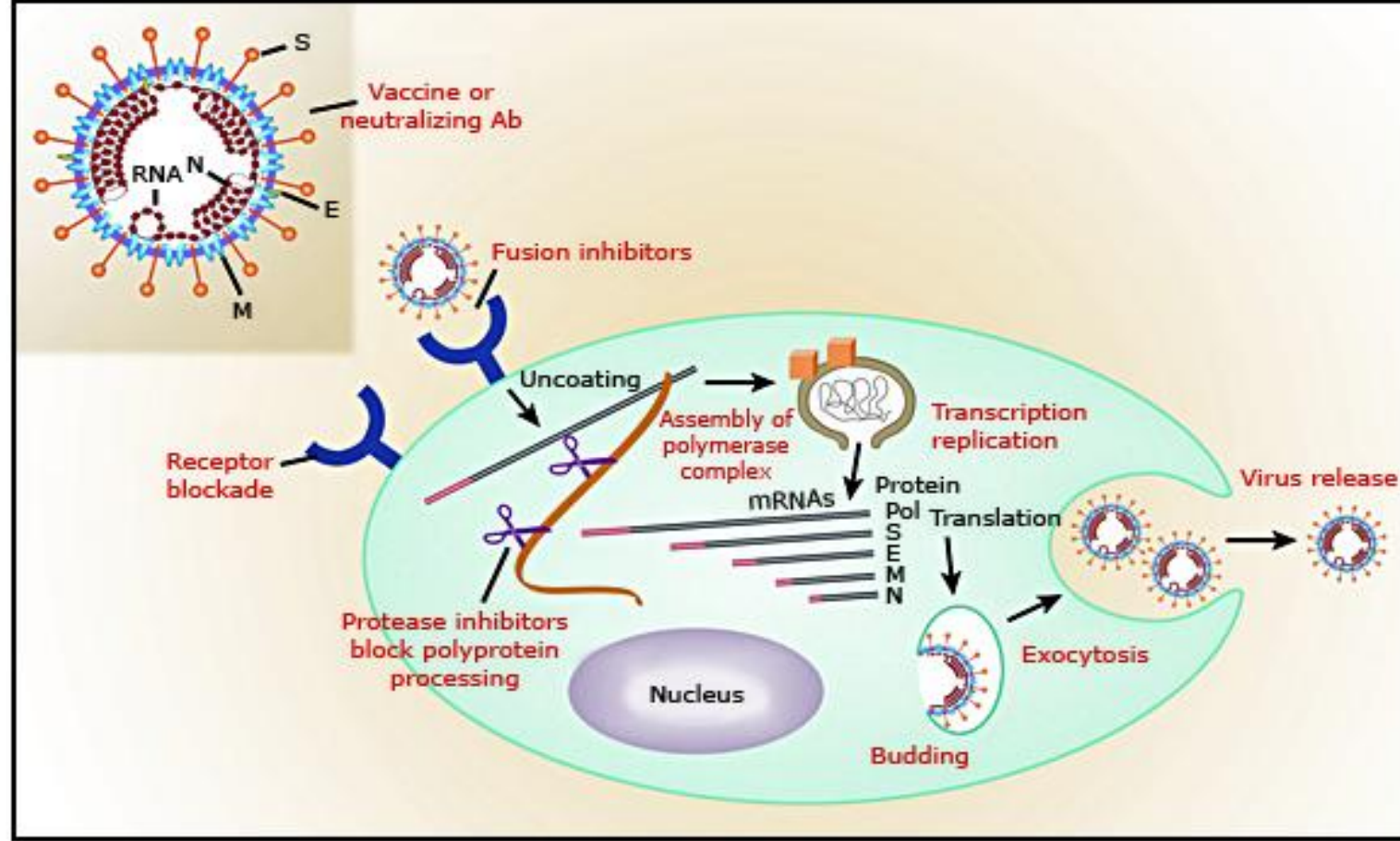
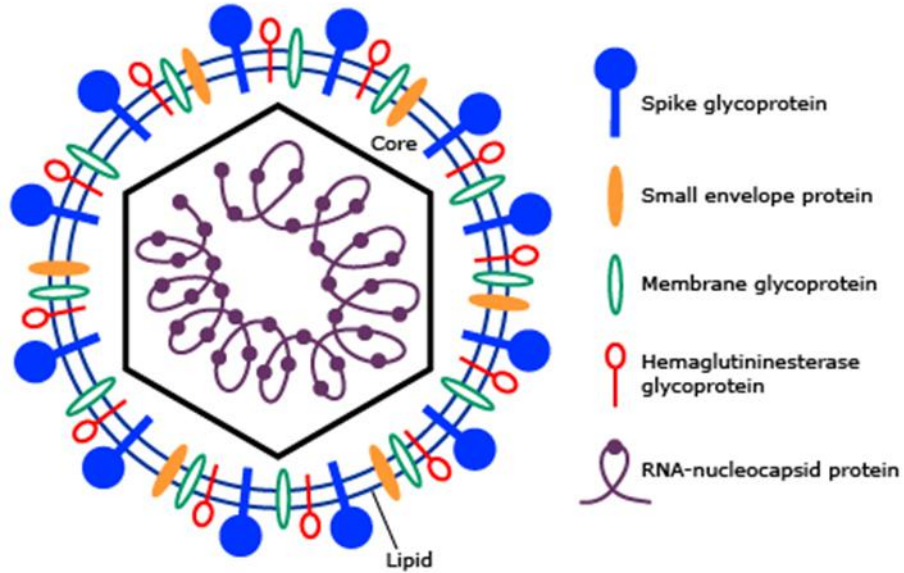


MERSCoV nedir?

- Korona virüsler ilk olarak 1960'lı yıllarda identifiye edilmiştir. Virüsün yüzeyindeki çıkıntılar nedeniyle taca benzetildiği için koronavirüs olarak adlandırılmıştır.
- Koronavirüsler insan ve hayvanların önemli viral patojenlerindendir.
- Erişkindeki toplumdan edinilmiş üst solunum yolu hastalığının 1/3'üne neden olur ve hem çocuk hem de erişkindeki ciddi solunum yolu hastalığının olası etkeni olduğu düşünülmektedir.
- The Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) ilk olarak Ürdün'de Nisan 2012'de ortaya çıktı.
- 60 yaşındaki pnömoni ve renal yetmezlikli bir hastada eylül 2012'de yeni bir virüs olarak tanımlandı.
- Orta büyüklükte, zarflı, RNA virüsüdür. Bilinen en büyük viral genomu sahiptir.



MERSCoV yapısı ve replikasyon



Replikasyon aşısı ve antiviral ilaçlar için hedefleri belirlemede önemlidir. Spike glikoprotein aşısı konusunda dikkat çekmektedir. Hücreye giriş engellenmektedir.



MERSCoV kaynak

- Tam olarak bilinmemektedir.
- Yarasa ve develerle ilgili öngörüler mevcuttur.
- Genetik sekanslama sonuçlarına göre yarasa virüsleri ile çok yakın olduğu saptanmıştır.
- Hayvanları da enfekte edebilir.
- Hastalık Arabistan yarımadasında görülmektedir.
- Suudi Arabistan, Ürdün, Katar ve Birleşik Arap Emirlikleri.
- Tunus, İtalya, Almanya, Fransa ve İngiltere’de de doğrulanmış vakalar vardır.



MERS klinik bulgular

- İnkübasyon periyodu 9-12 gündür.
- **Semptom ve bulgular**
- Ateş, öksürük, dispne ve solunum amplitünde azalma ile birlikte pnömoni
- İmmün yetmezlikli hastalarda diyare gibi atipik semptomlar görülmüştür.
- Ortalama yaş 50 (2-94) ve erkeklerde daha sıktır.



MERS semptom ve bulgular

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



- Şiddetli pnömoni
- Akut solunum yetmezliği sendromu
 - Mekanik ventilasyon, ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
- Akut böbrek hasarı
- Gastrointestinal semptomlar
- Perikardit
- DIC
- %21 olgu orta ya hiç semptomsuzdu.
- %96 altta yatan hastalık mevcuttu.
- DM %68, HT %34, KKH %28 ve KBY %49



MERS laboratuvar

- Lökopeni, lenfopeni,
- Trombositopeni,
- ALT ve AST yükseklikleri,
- LDH yüksekliği,
- BUN, kreatinin yükseklikleri,
- DIC ve hemoliz bulguları

Bu laboratuvar anormallikleri hastalarda %50 ile 10 arasında saptanmıştır.



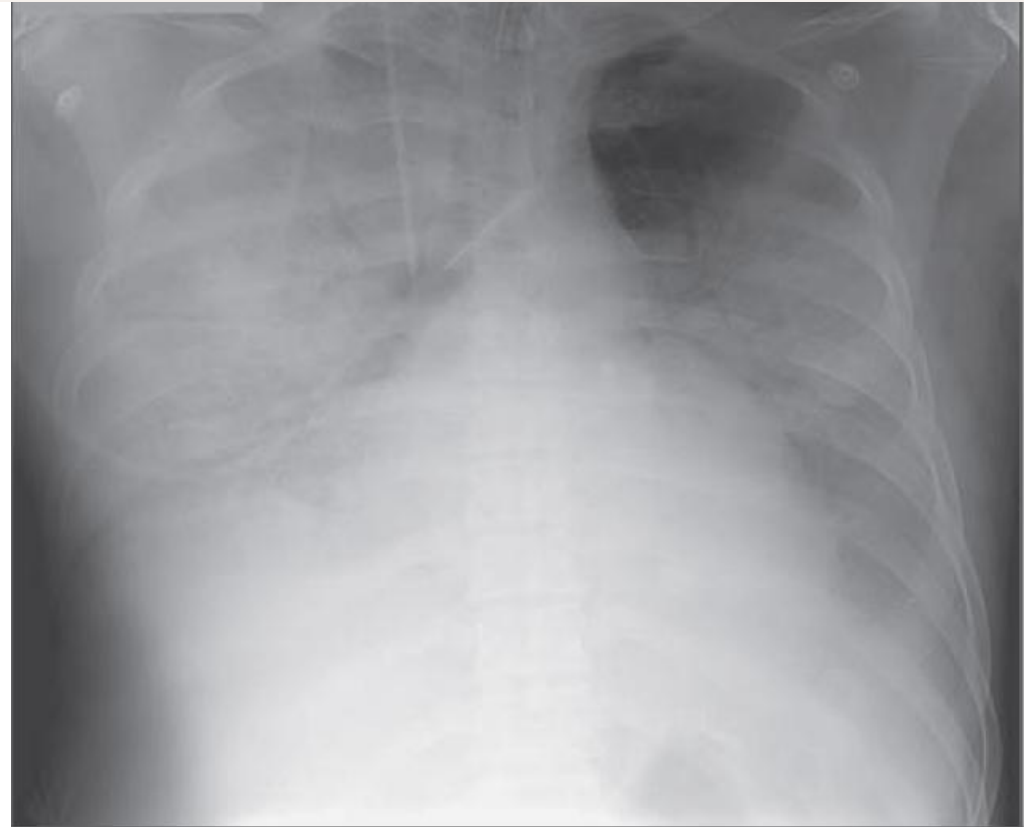
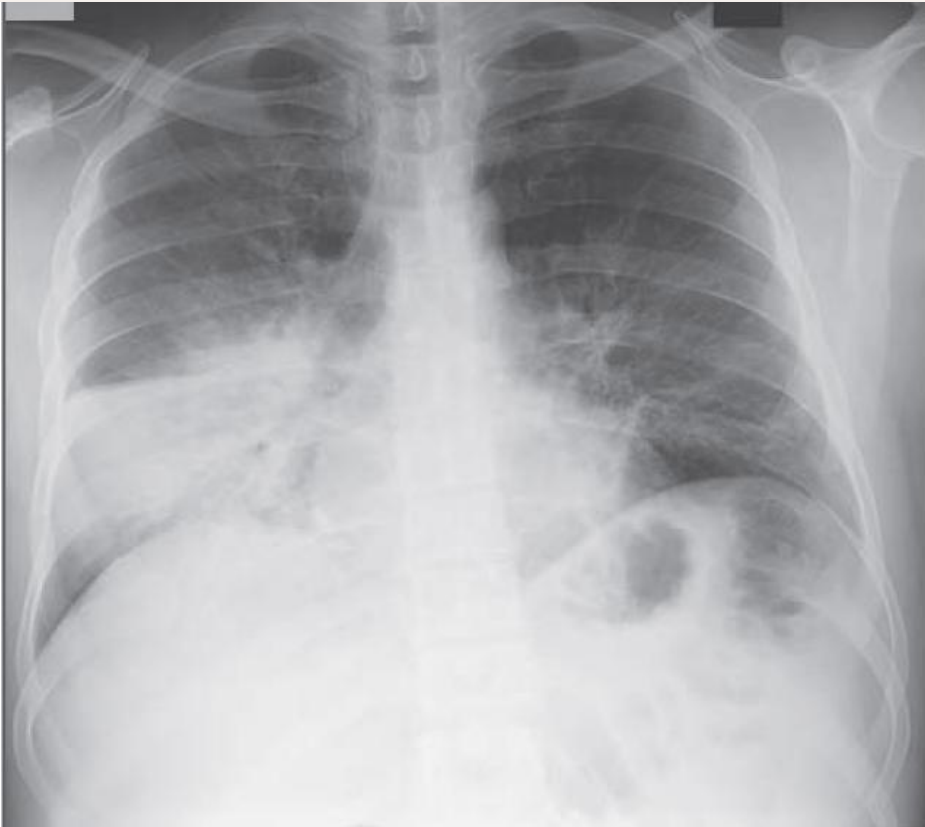
MERS radyoloji

- Olguların hemen hepsinde akciğer grafisinde minimalden büyük patolojilere kadar değişen skalada lezyonlar vardır:
 - Artmış bronkovasküler imaj, hava yollarında opasiteler,
 - Yama tarzı infiltratlar, interstisyel değişiklikler,
 - Yama şeklinde yaygın konsolidasyonlar, nodüler opasiteler,
 - Retiküler opasiteler, retikülonodüler gölgeler,
 - Plevral efüzyon,
 - Bir lob ya da segmentte total opasite,
 - Tüm bu patolojik değişiklikler tek taraflı ya da bilateral olabilir.



Figure 2. Progressive Worsening of Infection in Patient 2.

In Panel A, on chest radiography performed on October 29, bilateral patchy densities, hilar interstitial infiltrates, and coalescing consolidation in the right lower lung are clearly visible. In Panel B, obtained on October 31, the infection had progressed to bilateral, subtotal opacification and effusions.



MERSCoV tanı

- Tavsiye edilen testler
 - rRT-PCR
 - Nükleik asit sekanslama
- Tavsiye edilen örnekler
 - Alt solunum yolu örnekleri-balgam, endotrakeal aspirat, BAL
 - Üst solunum yolu örnekleri-nazofaringeal ve orofaringeal swab ya da nazofaringeal aspirat
 - Kan, gaita, idrar,
 - Farklı zamanlarda, farklı yerlerden çok sayıda örnek alınması
 - Akut ve konvalesan faz serum örnekleri-2 ile 3 haftadan daha fazla zaman aralığı-



MERS tedavi

- Hastalığın spesifik tedavisi yoktur.
- Hücre kültürlerinde ve deney hayvanlarında INF, ribavirin tedavide denenmiştir.
 - Daha az viral yük, daha az sitokin cevabı ve daha az akciğerde patolojik bulgular saptanmıştır.
- Lisanslı bir aşı mevcut değildir. Aşı üretimi için çalışılmıştır:
 - Rekombinan nanopartikül teknolojisi ile ana yüzey diken proteinine karşı bir aşı
 - Aynı proteine karşı rekombinan teknoloji ile oluşturulacak bir aşı için çalışılmaktadır.



MERS mortalite

- Hastalığın mortalitesi son derece yüksektir.
- Vakalarda total mortalite %50'ye yakındır.
 - <50 yaş için %38
 - <60 yaş için %48
 - >60 yaş için %75



MERS vaka tanımı

- **MERS-CoV olası vaka tanımı:**
 - Akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan ve son 10 gün içerisinde vaka görülen ülkelere seyahat öyküsü bulunan vakalar
- **MERS-CoV kesin vaka tanımı:**
 - Olası vaka tanımına uyan olgulardan laboratuvar yöntemlerle yeni coronavirus saptanan olgular



 SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU BULAŞICI HASTALIKLAR KONTROL PROGRAMLARI BAŞKAN YARDIMCILIĞI MERS-CoV OLASI VAKA BİLGİ VE LABORATUVAR İSTEM FORMU	
1. HASTA KİMLİK BİLGİLERİ	
TC Kimlik No	
Adı ve Soyadı	
Doğum tarihi	/...../..... Cinsiyeti: ☐ Erkek ☐ Kadın
Başvuru Sırasında Kaldığı Adres	TEL 0(.....) İLİ
Mesleği	
2. HASTANE/SAĞLIK MERKEZİ BİLGİLERİ	
Hastane/sağlık merkezinin adı:	
Şikayet başlama tarihi:	/...../.....
Hastaneye başvuru tarihi:	/...../..... Numune alma tarihi:/...../.....
Hasta yatırıldı mı?	☐ Hayır ☐ Evet
Hasta yatırıldı ise yatış tarihi:	0(.....)
Hasta bu hastalık nedeniyle mi hastaneye kabul edildi?	☐ Hayır ☐ Evet
Hayır ise nedenini tanımlayınız.	
3. HASTANIN BULGULARI	
38°C üstü ateş	☐ Var ☐ Yok
Öksürük	☐ Var ☐ Yok
Akut solunum yetmezliği	☐ Var ☐ Yok
Diğer (Belirtiniz)	
4. EPİDEMİYOLOJİK BİLGİLER	
Yakın çevrenizde benzer hastalık tablosu olan kişi var mı?	☐ Hayır ☐ Evet*
*Evet ise belirtiniz (.....)	
Semptomların başlamasından önceki 10 gün içinde vaka görülen ülkelere seyahat öyküsü var mı?	☐ Hayır ☐ Evet
Semptomların başlamasından önceki 10 gün içinde vaka görülen ülkelere seyahat öyküsü olan kişi ile yakın temas öyküsü var mı?	☐ Hayır ☐ Evet
Semptomların başlamasından önceki 10 gün içinde hayvan kanı, dokusu, vücut sıvıları yada çıkartıları ile temas öyküsü var mı?	☐ Hayır ☐ Evet
5. MATERYALİN CİNSİ	
☐ Balgam	☐ Bronkoalveolar lavaj
☐ Nazofarengial aspirat	☐ Doku örneği (biyopsi/otopsi)
☐ Nazofarengial sürüntü	☐ Diğer (Belirtiniz)
6. MUAYENE EDEN HEKİMİN	
Adı – Soyadı	
Görev Yeri	
Tel	0(.....) Faks 0(.....)
E-Posta	İmza
7. NUMUNE GÖNDERİLMEDEN ÖNCE İLETİŞİME GEÇİLECEK KİŞİLER	
THSK Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları DB Viroloji Laboratuvarı: FAX: 0 312 565 55 69	
Doç. Dr. Gülay Korukluoğlu: TEL: 0 312 565 53 40	
Dr. Vet. Hek. Ayşe Başak Altaş: TEL: 0 312 565 55 82 Bio. Dr. Fatma Bayrakdar: TEL: 0 312 565 55 83	
İstanbul Üniversitesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı: TEL: 0 212 635 25 82	
8. İL TEMAS NOKTASI:	

1- Form 3 nüsha ve eksiksiz olarak doldurulacaktır. Formlar Halk Sağlığı Müdürlüğüne teslim edilecektir.

NOT: 2- Viral taşıma ortamı Halk Sağlığı Müdürlüklerinden temin edilecektir.

3-Hastaneler 7/24 iletişim kurulabilecek sorumluların bilgilerini Halk Sağlığı Müdürlüklerine bildirecektir.



Örnek Alımı ve Taşınması

- Alt solunum yolu örnekleri: 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.
- Üst solunum yolu örnekleri
 - **Alt solunum yolu örnekleri alınamadığı durumlarda alınabilir**
 - Viral taşıyıcı ortamlarda (virocult veya benzeri) gönderilmelidir.
 - Viral taşıma vasatı Halk Sağlığı Müdürlüklerinden temin edilecektir



MERS ve Hac

- Dünyadaki en eski ve en büyük kitlesel toplanma
- DSÖ MERS CoV için giriş kapılarında spesifik bir tarama önermemiştir.
- DSÖ herhangi bir ülke ya da bölge için seyahat kısıtlaması ya da ticari kısıtlama önermemektedir.
- DSÖ, mevcut durum ve eldeki bilgilere dayanarak, üye ülkeleri Ciddi Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) sürveyanslarını sürdürmeleri ve sıra dışı paternleri incelemeleri konusunda teşvik etmektedir.



MERS ve Hac

- Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı tarafından MERSCoV salgını süresince Hac ve Umre ziyaretleri için aşağıdaki grupların seyahat planlarını ertelemeleri istenmiştir:
 - 12 yaş altı ve 65 yaş üstü kişiler
 - Kronik hastalığı olanlar
 - İmmün yetmezliği olanlar
 - Malignensi ve terminal dönemde hastalığı olanlar
 - Gebe kadınlar



Circulation of Respiratory Viruses Among Pilgrims During the 2012 Hajj Pilgrimage

Results. Of 165 participants sampled before departing to the KSA, 8 (4.8%) were positive for at least 1 virus (5 rhinovirus, 1 influenza C, 1 adenovirus, and 1 enterovirus).

Seventy symptomatic pilgrims underwent additional nasal swabs during their pilgrimage in the KSA, of which 27 (38.6%) were positive for at least 1 virus (19 rhinovirus, 6 influenza A, 1 influenza C, 1 respiratory syncytial virus B, 1 metapneumovirus, 1 adenovirus, and 1 enterovirus).

This was significantly higher than the 4.8% who were positive before departing for the KSA ($P < .001$).



Ülkemizde Yürütülen Çalışmalar

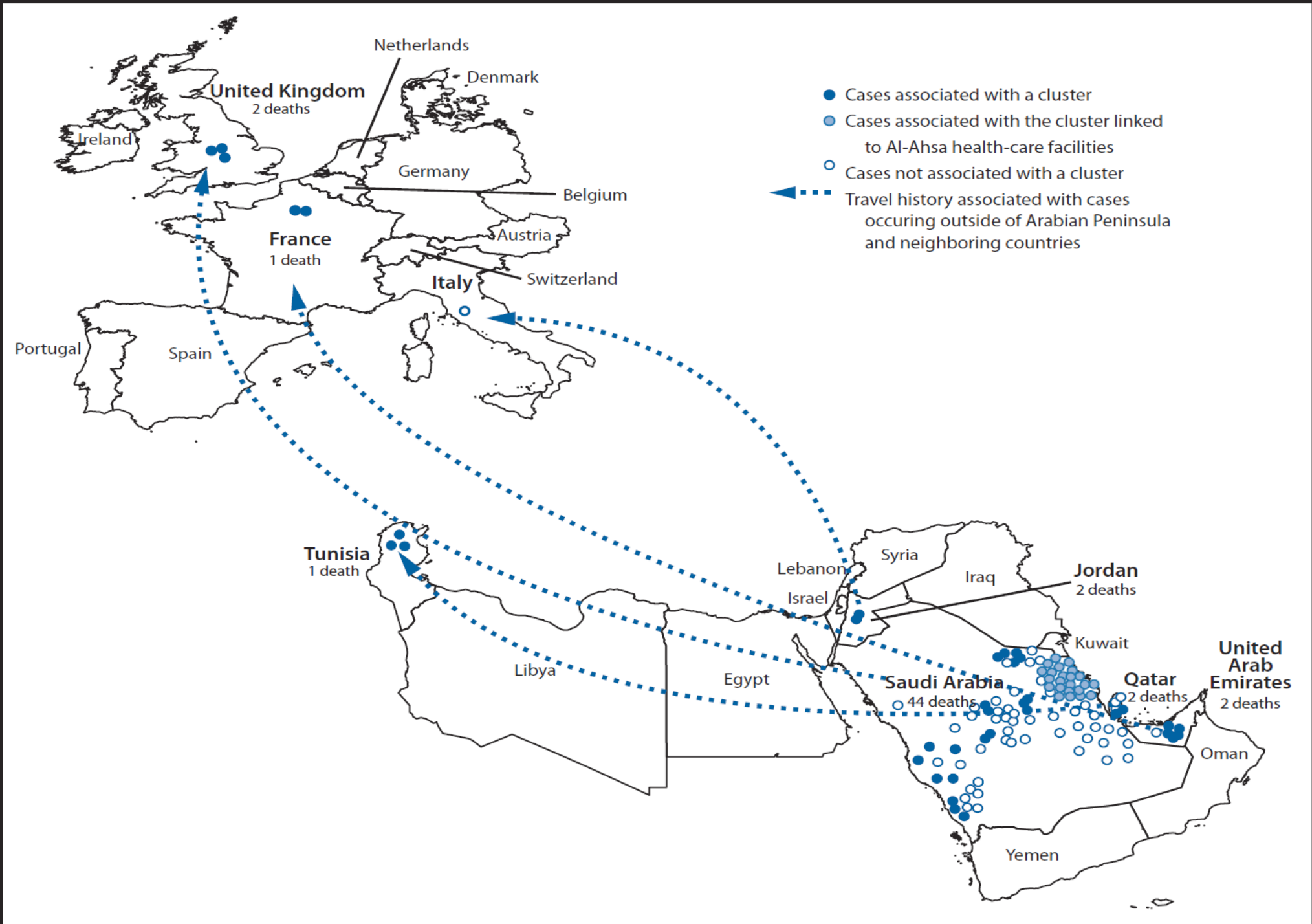
- Yeni Coronavirüs Bilim Kurulu (Ekim 2012)
- Grip Bilim Kurulu (Nisan 2013)
- 03.06.2013 tarihi itibarıyla 112 olası vaka
- İncelenen olası vaka örneklerinde pozitiflik saptanmamıştır.



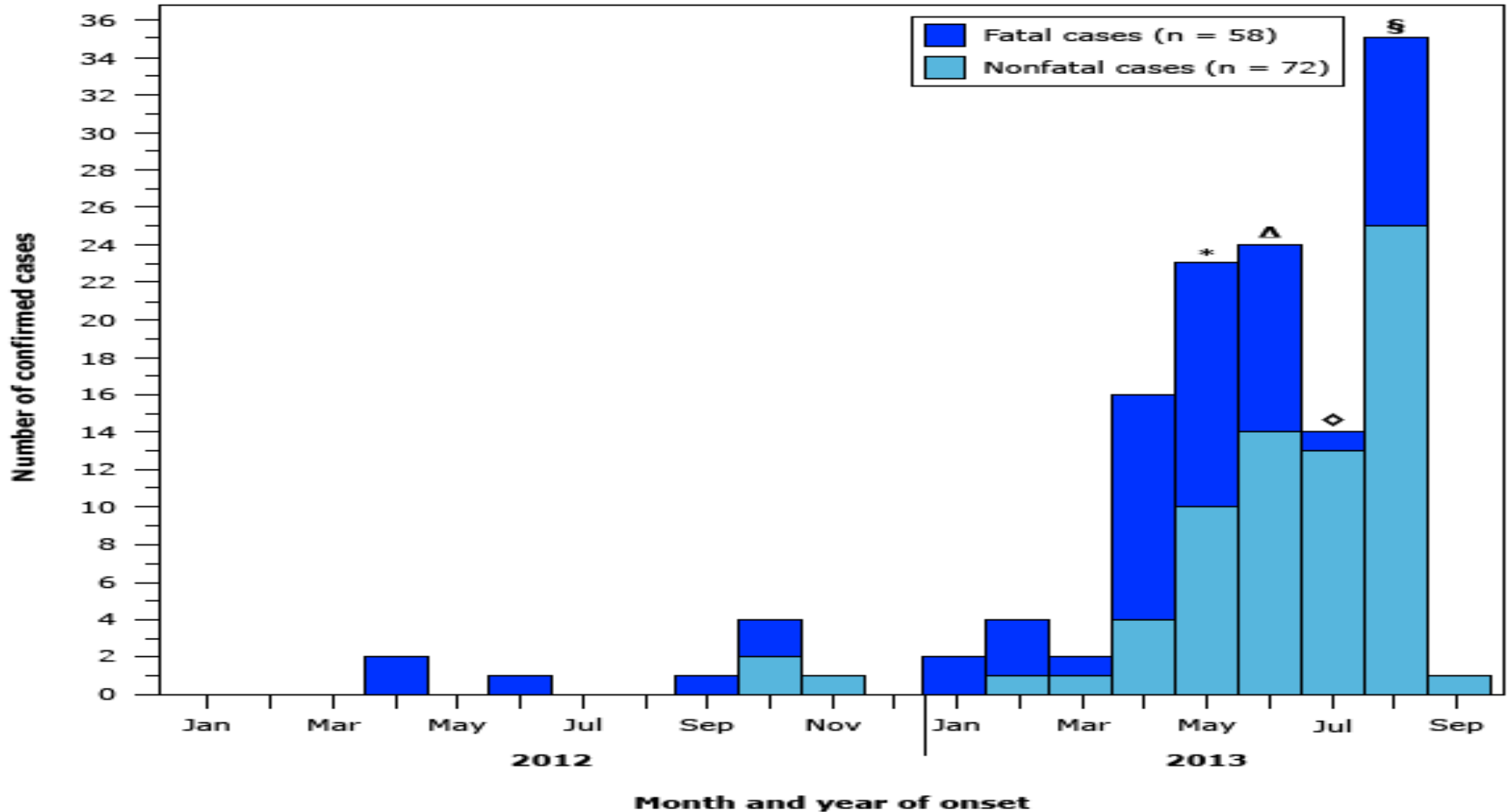
MERSCoV; salgına genel bakış

- Genel olarak Arabistan yarımadası etkilendi.
- Bütün hastalarda seyahat ya da seyahat eden kişi ile temas öyküsü vardır.
- İnsandan insana bulaşmaktadır.
- Mortalitesi yüksektir.
- İleri yaş ve altta yatan hastalıklarla ve erkek cinsiyetle birlikte.
- Özellikle akciğer tutulumu belirgindir.





Doğrulanmış 120 olgunun dağılımı



- Reproduction number R_0 : Tümüyle hassas bir toplulukta enfekte bir kişi tarafından oluşturulan yeni enfeksiyonların sayısı
- R_0 : 0.60-0.69
- $R_0 < 1$ olduğu için henüz pandemik potansiyeli olmadığı kabul edilmektedir.



MERS olguları ve ölümler, Nisan 2012 – 18 Ekim 2013

Ülke	Olgu	Ölüm
Fransa	2	1
İtalya	1	0
Ürdün	2	2
Katar	6	3
Suudi Arabistan	116	49
Tunus	3	1
Birleşik Krallık	3	2
Birleşik Arap Emirlikleri	6	2
Toplam	139	60



	SARS-CoV					MERS-CoV	
	China (Hong Kong)	Canada (Toronto)	China (Beijing)	China (Taiwan)	Singapore	KSA	Else- where*
Median age (years)	NR	45	35	45	21	58	
Percentage male	44%	39%	56%	48%	32%	74%	
Percentage with co-morbidity	20%	28%	4%	30%	NR	95%	-
Percentage with diabetes mellitus		11%			NR	52%	-
Symptoms at presentation	100%	99%	100%		100%	83%	-
Fever	57%	69%	43%		39%	87%	-
Cough	-	42%	-		13%	42%	-
Shortness of breath	20%	23%	7%		7%	22%	-
Diarrhoea	20%	19%	15%		11%	17%	-
Nausea/vomiting					-	32%	-
Gastrointestinal symptoms							

	SARS-CoV					MERS-CoV	
	China (Hong Kong)	Canada (Toronto)	China (Beijing)	China (Taiwan)	Singapore	KSA	Else- where*
Percentage of cases occurring in healthcare workers	23%	77%	16%	18%	42%	6.7%	5%
Percentage of cases that are healthcare-acquired in hospital patients	6.8%	2%	6.3%	7.7%		50%	7%
Case fatality rate							
Overall	17%	6.5%	3.3%	28%	12%	60%	40%
In 51-60 year olds	18%	-	12%	42%		-	-
In 60+ year olds	55%	-	25%	49%		-	-
In persons with co-morbidity	46%	-	14%	40%		-	-
In patients with healthcare-acquired disease	53%	-	0	70%		-	-
Incubation period	4.6 days (95% with onset by 12.9 days)					5.2 days (12.4 days)	NA

MERSCoV ve sağlık alışanları

- Sağlık alışanlarına dikkatli olmaları tavsiyesinde bulunulmuştur. Orta Dođu'dan dnen ve kendilerinde SARI grlen yolculara gncel srveyans tavsiyelerine uygun olarak MERS-CoV iin tahlil yapılmalıdır



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 1, 2013

VOL. 369 NO. 5

Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

RESULTS

Between April 1 and May 23, 2013, a total of 23 cases of MERS-CoV infection were reported in the eastern province of Saudi Arabia. Symptoms included fever in 20 patients (87%), cough in 20 (87%), shortness of breath in 11 (48%), and gastrointestinal symptoms in 8 (35%); 20 patients (87%) presented with abnormal chest radiographs. As of June 12, a total of 15 patients (65%) had died, 6 (26%) had recovered, and 2 (9%) remained hospitalized. The median incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 1.9 to 14.7), and the serial interval was 7.6 days (95% CI, 2.5 to 23.1). A total of 21 of the 23 cases were acquired by person-to-person transmission in hemodialysis units, intensive care units, or in-patient units in three different health care facilities. Sequencing data from four isolates revealed a single monophyletic clade. Among 217 household contacts and more than 200 health care worker contacts whom we identified, MERS-CoV infection developed in 5 family members (3 with laboratory-confirmed cases) and in 2 health care workers (both with laboratory-confirmed cases).

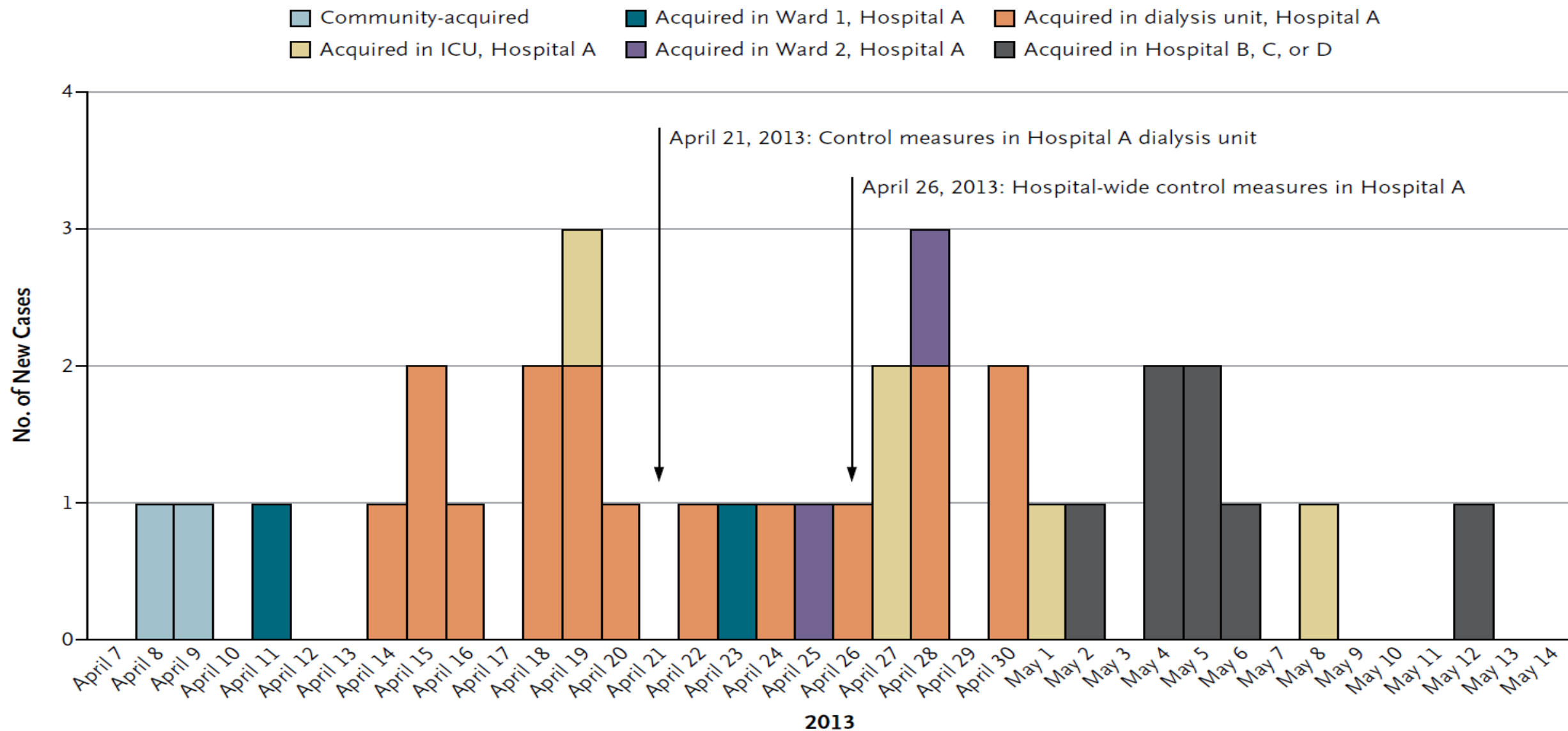


Figure 1. Epidemiologic Plot of Confirmed and Probable Cases of MERS-CoV Infection in Saudi Arabia, April 1–May 23, 2013.

All confirmed and probable cases are shown, according to the location of the most probable transmission. One of the five family contacts (Patient M) who is included as having been exposed in Hospital A was also exposed through caring for the patient at home and may have acquired the infection either in the hospital or in the community.

MERSCoV önleme

- Hastalığın önlenmesi için
 - Standart izolasyon önlemleri
 - Solunum izolasyon önlemleri
 - Temas izolasyon önlemleri önerilmektedir.

Bu önlemler şüpheli ve doğrulanmış vakaların tümü için uygulanmalıdır.



Sonsöz

- Süreç dinamikdir ve yeni keşifler ve değişiklikler her an olabilir.
- Bu nedenle tüm dünyada hastalığın izlenmesi ve bilginin paylaşılması son derece önemlidir.
- Küresel durumun izlenmesi ve epidemiyolojideki değişimlere göre yerinde ve doğru kararlar alınması sadece sağlık açısından değil ekonomik açıdan da son derece gereklidir.
- Hastalığın özellikle sağlık harcama bütçeleri dar, imkanları kısıtlı ülkelerde ortaya çıkışı korku unsuru olmuştur.
- Ülke yöneticilerinin ve sağlık otoriteleri ve çalışanlarının bilgilerini güncellemeleri zorunludur.



A close-up, high-angle shot of a dense field of yellow tulips. The flowers are in various stages of bloom, with some fully open and others still in bud. The petals are a vibrant yellow, and the green stems and leaves are visible in the background. The lighting is bright, creating a warm and cheerful atmosphere. The text 'Teşekkür ederim.' is overlaid in the center of the image.

Teşekkür ederim.