

# Koronavirüsler

## Coronaviruses

 Recep KARAMERT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Koronavirüsler, Nidovirales takımında yer alan bir zarflı ribo nükleik asit (RNA) virüs ailesidir. En son ortak atalarının 10.000 yıl öncesine dayandığı bilinen bu virüslerin tanınması 1930'lu yıllarda mümkün olmuş, insanlarda yol açtıkları enfeksiyonlar ise ancak 1960'lı yıllarda tanımlanabilmiştir. Büyük oranda hayvanlarda yaptıkları enfeksiyonlarla tanınan, insanlarda ise hafif seyirli soğuk algınlığı ile ilişkilendirilen koronavirüslere, bilim dünyasının bakışı 2002 yılındaki Şiddetli Akut Solunum Sendromu [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)] salgını ile kökten değişmiştir. Takip eden dönemde birçok yeni tür saptanmış, Orta Doğu Solunum Sendromu [Middle East respiratory syndrome (MERS)] ve halen yaşamakta olduğumuz Koronavirüs Hastalığı-2019 [Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)] gibi yeni salgınlar gerçekleşmiştir. SARS ve MERS ağır solunum yolu enfeksiyonuna yol açarak ciddi morbidite oluşturmuş ve yüksek mortalite oranları ile seyretmiştir. Fakat devam etmekte olan COVID-19 salgını daha önce hiçbir koronavirüs salgınında görülmemiş şekilde bir pandemiye dönüşmüş ve önceki salgınlarla kıyaslanamayacak kadar fazla insanı enfekte ederek, tanımlandığı günden bugüne yüz binlerce insanın ölümüne yol açmıştır. Türler arası geçiş gösterebilmesi ve rekombinasyon yetenekleri sayesinde oluşan yeni tür koronavirüslerin saptanması, önümüzdeki dönemde mevcut suşlar ve onlardan türeyecek muhtemel yeni tip virüslere bağlı enfeksiyonlar ve salgınlar için önlem alınmasını gerektirmektedir.

**ABSTRACT** Coronaviruses are enveloped RNA viruses which are a family within the Nidovirales order. The most recent common ancestor of coronaviruses existed 10,000 years ago, but the recognition of these viruses was possible in the 1930s, and the infections they caused in humans could only be identified in the 1960s. Coronaviruses were largely known for their infections in animals and supposed to be related with mild respiratory infections in humans. The scientific opinion about coronaviruses have radically changed with the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) outbreak in 2002. In the following period, several new strains have been identified and new outbreaks have occurred, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and the ongoing pandemic of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). SARS and MERS caused severe respiratory tract infections that yielded severe morbidity and progressed with high mortality rates. However, the ongoing COVID-19 outbreak has turned into a pandemic unprecedented in any coronavirus outbreaks and has infected more people than ever before, leading to the deaths of hundreds of thousands of people until to date. The ability of coronaviruses to cross species and their recombination capability have led to the emergence of new strains in the past. In the upcoming period, it is necessary to take measures for possible infections and outbreaks due to existing strains and new strains which may emerge from them.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs; COVID-19; SARS virüsü

**Keywords:** Coronavirus; COVID-19; SARS virus

## TAKSONOMİ

Koronavirüsler, Nidovirales takımında yer alan bir zarflı Ribo Nükleik Asit (RNA) virüs ailesidir. İnsan ve hayvanlarda hastalık yapan koronavirüsler, Ortokoronavirüsler alt ailesinde yer almaktadır. Ortokoronavirüs alt ailesi alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olmak üzere 4'e ayrılır. Bunlardan alfa ve beta koronavirüsler insanlarda enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Tablo 1).<sup>1,2</sup> Uluslararası Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu, mevcut Korona-

virüs Hastalığı-2019 [Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)] salgınına sebep olan beta koronavirüs türünü, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs [severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV)] ile gösterdiği benzerlik nedeni ile SARS-CoV-2 olarak adlandırmıştır.<sup>2</sup>

## VİRAL YAPI

Koronavirüsler, bilinen en geniş viral RNA genomuna sahiptir. Genom, konak hücreden üretilen bir zar ve üzerinde dağılmış, spike (S) olarak adlandırılan gli-

**Correspondence:** Recep KARAMERT  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY  
**E-mail:** recep\_karamert@gazi.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

**Received:** 01 Jun 2020 **Accepted:** 05 Jun 2020 **Available online:** 15 Jun 2020

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**TABLO 1:** İnsanlarda enfeksiyon yapan koronavirüs türleri.

Alfa Koronavirüsler	Beta Koronavirüsler
HCoV-229E	HCoV-HKU1
HCoV-NL63	HCoV-OC43
	SARS-CoV
	MERS-CoV
	SARS-CoV-2

HCoV: "Human coronavirus"; SARS: "Severe acute respiratory syndrome"; MERS: "Middle East respiratory syndrome".

koprotein yapıdaki sivri uçlarla çevrilidir.<sup>1</sup> Koronavirüs genomu, türüne göre 4 ya da 5 yapısal protein kodlar. Bunlardan S proteini zarftan dışarı doğru uzanır ve virüse karakteristik taç görünümünü veren sivri uçları oluşturur. S proteini, konak hücredeki reseptörlere bağlanmaya ve hücre zarı ile füzyonu sağlamaya aracılık eder. Antikor üretimini ve sitotoksik lenfositleri uyaran ana antijenler de S proteini üzerinde bulunmaktadır.<sup>3</sup> Membran (M) proteini, virüsün konak hücreye yapışmasında önemli bir role sahiptir.<sup>4</sup> Nükleokapsid (N) proteini, viral nükleokapsidi oluşturmakta görevlidir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde ve M proteini ile birlikte virüs tomurcuklanmasında rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>4,5</sup> Zarf (E) proteininin görevi henüz bilinmemekle beraber, SARS-CoV'un konak hücreye yapışması ve sonrasında serbest bırakılmasında gerekli bir protein olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Hemaglutinin-esteraz (HE) glikoproteini sadece beta-koronavirüslerden "human (HCoV)"-OC43 ve HCoV-HKU1'de bulunur. Hemaglutinin konak hücre üzerindeki nöraminik aside bağlanarak virüsün konak membranına ilk adsorpsiyonunu sağlar.<sup>7</sup>

## TARİHÇE

Koronavirüslerin milyonlarca yıldır yerkürede buldukları düşünülmekte, en son ortak atalarının ise yaklaşık 10.000 yıl önce olduğu tahmin edilmektedir.<sup>8</sup> Bununla birlikte koronavirüslerin tanımlanması ancak 1930'lu yıllardan itibaren mümkün olmuştur. İlk olarak tavuklarda enfeksiyöz bronşit, domuzlarda gastroenterit ve farelerde ağır hepatit ve nörolojik hastalıklar yaptığı gözlemlenmiştir. Koronavirüslerin insanlarda enfeksiyona sebep oldukları ise ilk kez 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir.<sup>1</sup> Doku kültüründe üretilmemeleri ve insanda önemli patolojilere yol açmamaları nedeni ile koronavirüslerle ilgili çalışmalar

sekteye uğrasa da 1960'lı yıllarda gerek sağlıklı gönüllüler gerekse doku kültürlerinde yapılan çalışmalar, bu patojenlerin solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilerini ortaya koymuştur.<sup>9,10</sup> 1970'li yıllarda, koronavirüslerin özellikle kış aylarında soğuk algınlığı salgınlarına yol açtığı saptanmıştır.<sup>11</sup>

2000'li yıllara kadar virüs hakkındaki çalışmalar, önemli bir ekonomik kayıp yaratmaları nedeni ile daha çok hayvanlarda yol açtıkları enfeksiyonlar üzerine olmuştur. 2002'den önce sadece 2 insan koronavirüsü tanımlanmıştı ve bunların mevsimsel soğuk algınlığına sebep olduğu biliniyordu. Fakat 2002'de, ağır solunum yolu enfeksiyonu ile seyreden SARS salgınının ortaya çıkması ile bu virüsler hakkındaki ilgi tamamen değişti. 2002 sonrası hem insan hem de hayvanlarda yapılan çalışmalarla birçok yeni koronavirüs türü keşfedildi.

Koronavirüslerin insanlarda yaptığı bilinen ilk salgın olan SARS, Kasım 2002 tarihinde Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıktı ve kısa sürede Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da 29 ülkeye yayılan bir epidemiyeye dönüştü. Hastalardan izole edilen etkenin, daha önce tanımlanmamış ve bazı yarasa koronavirüsleri ile önemli derecede genomik benzerlik gösteren yeni bir beta koronavirüs türü olduğu anlaşıldı.<sup>12</sup> Ağır solunum yolu hastalığı ile seyreden enfeksiyon, Temmuz 2003 tarihinde sona erdiği döneme kadar toplam 8.096 vakada 774 ölüme sebep olmuştur.<sup>13</sup>

Eylül 2012 tarihinde, Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde pnömoni ve akut böbrek hasarı tanısı alan bir hastada ,yeni tip bir koronavirüs saptandı ve bu yeni türün yol açtığı hastalık Orta Doğu Solunum Sendromu [Middle East Respiratory Syndrome (MERS)] olarak isimlendirildi. Sonrasında bu bölgede artarda yeni vakalar raporlandı. 2012'den günümüze kadar bildirilen 2.400 vakadan anlaşıldığı kadarıyla enfeksiyonun ana üssü Arap Yarımadası olsa da bu bölgeye seyahat eden insanlar aracılığıyla virüs Kuzey Afrika, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'yı kapsayan geniş bir coğrafyaya yayılmıştır.<sup>14</sup> 2014-2015 yılları arasında Suudi Arabistan ve Güney Kore'de büyük salgınlar görülmüş olup, günümüze kadar sporadik vakalar ya da vaka serileri bildirilmeye devam etmiştir.<sup>15,16</sup> Virüs için ana kaynak tek hörgüçlü develerdir, fakat insandan insana geçişin de mümkün olduğu belirlenmiştir.<sup>17</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

Toplum kaynaklı koronavirüsler doğada yaygın olarak bulunurlar. Ilıman iklimlerde en sık olarak kış aylarında solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmakla birlikte, sonbahar ve ilkbahar aylarında da zaman zaman daha ufak çapta pikler izlenebilir. Yaz aylarında ise görülme sıklığı daha düşüktür.<sup>18</sup> İnsan koronavirüsleri arasında en sık görülen tür HCoV-OC43 olmakla beraber, diğer türler de farklı dönemlerde öngörülemez bir şekilde baskınlık gösterebilmektedir.<sup>1,18</sup> Koronavirüsler diğer solunum yolu virüsleri gibi enfekte sekresyonlar ve aerosollerle bulaşır. Bağışıklığın zamanla azalması ve antijenik varyasyonlar nedeni ile rekürren enfeksiyonlar görülebilir.<sup>19</sup>

SARS ve MERS dışı insan koronavirüsleri endemik olarak görülmekte ve özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Enfeksiyonlar çoğunlukla soğuk algınlığı gibi hafif seyirlidir ve rinovirüs enfeksiyonuna benzer şekilde burun tıkanıklığı ve akıntısı ile prezente olmaktadır.<sup>20</sup> Bu türlerin, erişkinlerdeki üst solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'undan sorumlu oldukları ve salgın dönemlerinde bu oranın %30'lara kadar ulaşabildiği düşünülmektedir.<sup>1,11</sup> Bununla birlikte, her yaşta sağlıklı bireyler dönemsel olarak asemptomatik koronavirüs taşıyıcısı olabilirler. Bebek ve çocuklarda yapılan kültürlerde, SARS ve MERS dışı koronavirüslerin solunum yolu epiteline diğer virüslerle birlikte eş zamanlı enfeksiyonlara neden olabildikleri gösterilmiştir. Enfeksiyonların çoğunun hafif seyretmesi ve asemptomatik taşıyıcıların çokluğu, sağlıklı bebek ve çocuklarda hastalığın patojenitesinin düşük olduğunu düşündürmektedir.<sup>21</sup> Bununla birlikte, altta yatan kalp hastalığı ya da kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalıkların varlığında ve özellikle 5 yaş altı çocuklarda enfeksiyon daha ağır seyretmektedir.<sup>22</sup> En son keşfedilmiş tür olan HCoV-NL63'ün çocuklarda krup etkeni olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup> SARS ve MERS dışı koronavirüslerin, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ve özellikle prematüre bebeklerde nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabildiği raporlanmıştır.<sup>24</sup> Koronavirüsler orta kulak efüzyonlarından da izole edilmiş ve çocuklarda akut otitis medianın önemli etkenlerinden oldukları gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Çoğu zaman hafif seyirli olsa da SARS ve MERS dışı koronavirüsler de ağır solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olabilir. 2018 yılında yayımlanmış 11 Avrupa ülkesini kapsayan prospektif bir çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda rinovirüs ve influenza virüsten sonra en sık viral etkenin koronavirüsler (%7,4) olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bu türlere bağlı solunum yolu enfeksiyonları, yaşlı hastalarda daha ağır seyretmektedir. Bakımevlerinde kalan yaşlılarda HCoV-OC43'e bağlı salgınlar bildirilmiş ve %8'e varan yüksek mortalite oranları raporlanmıştır.<sup>27</sup> Yine, immün yetmezliği olanlar ve kök hücre nakli yapılanlarda da ciddi solunum yolu enfeksiyonları görülebilmektedir.<sup>28,29</sup>

Koronavirüsler, solunum yolu dışında gastrointestinal sistemi ve santral sinir sistemini de tutabilir. HCoV-OC43'ün gastroenterite ve akut demiyelinizan ensefalite yol açtığı gösterilmiştir.<sup>30,31</sup> Koronavirüslerin çocuklarda sistemik bir vaskülit olan Kawasaki hastalığına yol açabildiği de savunulmaktadır.<sup>32</sup>

SARS ve MERS dışı koronavirüsler sıklıkla soğuk algınlığı benzeri hafif solunum yolu enfeksiyonlarına yol açıp düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla seyrederken; SARS ve MERS ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına daha sık olarak neden olmuştur. Son olarak yaşamakta olduğumuz COVID-19 pandemisi, dünya çapında yarattığı etkilerle bugüne kadar kaydedilmiş en yaygın ve ölümcül koronavirüs salgını olarak seyretmektedir. 2002 yılında başlayan SARS salgınında genel ölüm oranı %9,6 olarak belirlenmişken, bu oranın 60 yaş ve üzeri hastalarda %45'lere kadar çıkabildiği raporlanmıştır.<sup>33</sup> 2012 yılında başlayan MERS salgınında ise mortalite oranlarının 50 yaş altı için %35; 60 yaş altı için %48 olduğu, 60 yaş ve üzeri hastalarda %75'e kadar yükseldiği bildirilmiştir.<sup>34</sup> SARS ve MERS salgınları nispeten sınırlı bir yayılım sonrası kontrol altına alınabilmiş ve yüksek mortalite oranlarına rağmen devam eden COVID-19 pandemisi kadar ciddi sonuçlara yol açmamıştır. Günümüze kadar bildirilmiş 8.096 SARS ve 2.400 MERS vakası varken, devam eden COVID-19 salgınında bu yazının kaleme alındığı tarih itibarıyla onaylanmış vaka sayısı 6 milyonu geçmiş ve 370 binin üzerinde de ölüm gerçekleşmiştir. Salgının ülkemizdeki seyrine bakıldığında, bugün

itibarıyla 163 bin onaylanmış vaka ve 4.515 ölüm bildirilmiştir.

Koronavirüsler, türler arasında geçiş yapma yeteneğine sahiptir.<sup>1</sup> SARS virüsü, yarasalardan, Asya'da yaşayan bir memeli türü olan palmye misk kedisine ve insanlara geçmiştir. MERS virüsü yarasalar, develer ve insanlar arasında yayılmıştır. COVID-19, yine yarasalardan insanlara yayılmıştır. İnsanlarda en sık görülen tür olan HCoV-OC43 ile sığır koronavirüsünün (BCoV) yaklaşık 100 yıl önce ortak bir atadan geldikleri bilinmektedir. Türler arasındaki geçiş yeteneğine ek olarak koronavirüsler, rekombinasyon oluşturma potansiyeline de sahiptirler.<sup>1</sup> Aynı hücreyi enfekte eden iki farklı türden yeni bir tür oluşabilmektedir. Köpek koronavirüsü (CCoV-1) ve kedi koronavirüsü (FeCoV-1) ile bilinmeyen üçüncü bir türün rekombinasyonları sonucu yeni türlerin oluştuğu belirlenmiştir. Yine, kanatlılarda etkili olan bir koronavirüs türü olan enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV) için yapılan canlı atenüye aşılama sonras, vahşi tip virüsle aşı virüsü arasında gerçekleşen

rekombinasyonlar sonucu yeni suşların geliştiği saptanmıştır.<sup>1</sup> Gerek türler arası geçiş gerekse rekombinasyon yetenekleri nedeni ile gelecekte yeni tür koronavirüsler ve bunlara bağlı küçük ya da büyük çapta salgınlarla karşılaşılma olasılığı yüksektir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. p.825-58.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. Adv Exp Med Biol. 1995;380:197-211. [Crossref] [PubMed]
- Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. Adv Exp Med Biol. 2006;581:163-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. J Virol. 2002;76(10):4987-99. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. J Virol. 2008;82(22):11318-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(12):4526-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Pond SLK, Poon LLM. A case for the ancient origin of coronaviruses. J Virol. 2013;87(12):7039-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121(1):190-3. [Crossref] [PubMed]
- McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1967;57(4):933-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. Yale J Biol Med. 1974;47(4):234-51. [PubMed]
- Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. Nature 2003;423(6937):240. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Centers for Disease C, Prevention. Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide. 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(11):226-8. [PubMed]
- Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Riley S, Rambaut A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. Lancet Infect Dis. 2014;14(1):50-6. [Crossref] [PubMed]
- Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, Banjar AA, Al-Mugti H, Aloraini MS, et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah--a link to health care facilities. N Engl J Med 2015;372:846-54. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Park GE, Ko JH, Peck KR, Lee JY, Lee JY, Cho SY, et al. Control of an outbreak of Middle East respiratory syndrome in a Tertiary hospital in Korea. Ann Intern Med. 2016;165(2):87-93. [Crossref] [PubMed]

17. Cauchemez S, Nouvellet P, Cori A, Jombart T, Garske T, Clapham H, et al. Unraveling the drivers of MERS-CoV transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(32):9081-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol*. 1984;13(2):179-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *Br Med J*. 1967;3(5568):767-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Prill MM, Iwane MK, Edwards KM, Williams JV, Weinberg GA, Staat MA, et al. Human coronavirus in young children hospitalized for acute respiratory illness and asymptomatic controls. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):235-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Varghese L, Zachariah P, Vargas C, LaRussa P, Demmer RT, Furuya YE, et al. Epidemiology and clinical features of human coronaviruses in the pediatric population. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(2):151-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. van der Hoek L, Sure K, Ithorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med*. 2005;2(8):e240. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Sizun J, Soupre D, Legrand MC, Giroux JD, Rubio S, Cauvin JM, et al. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1995;84(6):617-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):815-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Leven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1158-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Kraiden M, et al. An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS Coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2006;17(6):330-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(7):929-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, Xie H, Yeung CC, Leisenring WM, et al. Clinical significance of human coronavirus in bronchoalveolar lavage samples from hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1532-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Gerna G, Passarani N, Battaglia M, Rondanelli EG. Human enteric coronaviruses: antigenic relatedness to human coronavirus OC43 and possible etiologic role in viral gastroenteritis. *J Infect Dis*. 1985;151(5):796-803. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e73-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005;191(4):499-502. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*. 2003;361(9371):1761-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak 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):752-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]