

Ebola virus infeksiyonu: hemorajik ateş etkeni filovirus

Ebola virus infection: filovirus causing haemorrhagic fever

Dr. Şemsettin USTAÇELEBİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET: Ebola ve Marburg virusları insanlarda akut hemorajik ateş nedeni olan morfolojik yönden benzer, immunolojik yönden farklı filamentöz zarflı RNA viruslarıdır. Ebola virus genellikle orta Afrika'da epidemilere neden olmaktadır. Sporadik olgular klinik bulgular üzerinden tanımlanamamaktadır ve ayırıcı tanıya gereksinim vardır. Zira birçok bakteriyel, protozoal ve viral infeksiyonlar benzer klinik tabloya neden olabilirler. Bu virusların geçmişleri çok kısadır. Ebola virusuna ilişkin bilgilerimiz çoğunlukla oluşturduğu dramatik epidemilere dayanmaktadır. Ebola virusu ile ölüm oranı oldukça yüksektir ve Zaire'deki 1976 epidemisinde fatalite %89 olarak bildirilmiştir. Bu yazıda Ebola virusunun bazı virolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri verilmektedir. Ayrıca ayırıcı laboratuvar tanısının gerekliliği vurgulanmıştır. Herhalde etkin bir aşı çok kıymet taşıyacaktır. Ancak böyle bir aşının hazırlanabilmesi için yapısal viral antijenlerin daha detaylı çalışılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: **Ebola virus, hemorajik ateş**

SUDAN ve Zaire'nin ekvatoryal bölgelerinde 1976 yılı Ağustos ve Kasım ayları arasında ağır ve çoğunlukla fatal seyreden viral hemorajik ateş salgını çıkmıştır. Nzara'da (Sudan) 70 olgunun 33'ü ve Maridi'de 290 olgunun 117'si fatal seyretmiştir. Sudan'da, Maridi hastanesinde çalışan 230 sağlık personelinin 76'sı infekte olmuş ve bunların 41'i ölmüştür. Zaire'de çıkan salgında da 237 infekte hastadan 211'i ölmüştür. Buna göre Sudan'daki epidemide %44, Zaire'deki epidemide %89 ölüm oranı saptanmıştır. Virusun identifikasyonu sırasında Mikrobiyoloji Araştırma Enstitüsü, Porton Down, İngiltere'de bir laboratuvar elemanı hastalığa yakalanmış ve daha sonra tamamiyle iyileşmiştir (1).

Prototip virus suşu ilk defa Zaire'de Tambuku'nun kuzeyine akan küçük bir nehir nedeniyle EBOLA adını almış ve virus buradaki bir kasabada yaşayan hastadan izole edilmiştir (2).

Ebola ve Marburg virusları orijini Afrika olan morfolojik yapıları aynı ancak immunolojik ola-

SUMMARY: Ebola and Marburg viruses are morphologically similar, immunologically distinct rod-shaped enveloped RNA viruses producing acute haemorrhagic fever in man. Ebola virus causes epidemics especially in central Africa and differential diagnosis of a sporadic case can not be made on clinical grounds because many bacterial, protozoal and viral infections can produce a similar clinical picture. These viruses have the briefest histories. Information concerning Ebola virus is largely derived from rather dramatic epidemics. The fatality rate was very high with Ebola virus being 89% during an epidemic in Zaire in 1976. In this article several virological, clinical and epidemiological characteristics of Ebola virus are reviewed and in addition to this, the necessity of differential laboratory diagnosis is documented. Probably an effective vaccine preparation would be of value however, in order to achieve this, structural antigens of virus should be further studied in detail.

Key words: **Ebola virus, haemorrhagic fever**

rak farklılık içeren çubuk şeklinde filamentöz yapı gösteren viruslardır. Afrika hemorajik ateşine neden olan bu etkenler Filovirus adı altında gruplandırılmaktadır. Afrika'da Ebola ve Marburg etkenlerine benzer şekilde hastalık yapan diğer viruslarda mevcuttur. Örneğin, Lassa ateşi ve Sarı human gibi. Bu nedenle sporadik olguları klinik belirtiler üzerinden ayırtetmek mümkün olmamaktadır (2).

Hemorajik ateş yapan Ebola ve Marburg viruslarının geçmişi çok kısadır. Bütün bilgilerimiz bu virusların oluşturduğu dramatik epidemilere dayanmaktadır. Marburg virusu ilk defa Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürü hazırlanması sırasında izole edilmiştir. Marburg, laboratuvar çalışanlarında Frankfurt, Almanya'da ve Belgrad, Sırbistan'da hemorajik ateş yapmış ve izole edilmiştir. Marburg virusu tarafından oluşturulan 3 hemorajik ateş olgusu 1975 yılında Johannesburg, Güney Afrika'dan rapor edilmiştir (3). Bunlardan birincisi hastalığa özgül belirtiler çıkmadan önce Zimbabwe'ye seyahat etmiş bir erkek hastadır ve hastalığın 12. gününde ölmüştür. Bu hastanın seyahat arkadaşı 7 gün sonra hastalanmış ve kendisi ile ilgilenen hemşire de ilk temas-

Tablo 1. *Ebola virus virion polipeptidlerinin özellikleri.*

POLİPEPTİD	MOLEKÜLER AĞ.	FONKSİYON
vp ⁰	190.000	Polimeraz enzimi
vp ¹	125.000	Glikoprotein peplomer
vp ²	104.000	Nükleokapsid proteini
vp ³	40.000	Nükleokapsid protein
vp ⁴	26.000	Bilinmiyor

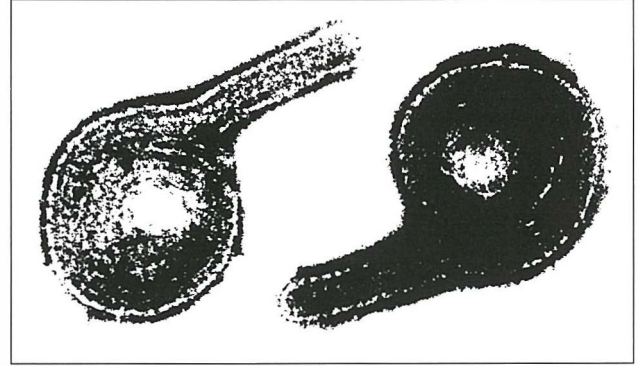
tan 7 gün sonra infeksiyon belirtilerini çıkarmıştır. Son iki hasta tamamıyla iyileşmişlerdir. Daha sonra infeksiyonun üçüncü epizodu 1980 yılında Kenya'da ve dördüncü epizodu 1982 yılında Zimbabve'de rapor edilmiştir (4).

EBOLE VİRUSUNUN SINIFLANDIRILMASI, MORFOLOJİ ve KİMYASI

Yapılan ilk elektronmikroskopik morfolojik gözlemler Marburg virusunun Rhabdovirus grubundan olabileceği fikrini vermekle beraber daha sonraki fizikokimyasal ve morfogenetik çalışmalar Ebola ve Marburg viruslarının farklı özelliklere sahip olduğunu vurgulamıştır. Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi Ebola virusunu (Sudan ve Zaire alt tipleri) ve Marburg virusunu "Filoviridae" adı verilen yenibir ailede sınıflandırmıştır (5).

Ebola ve Marburg virusları uzun filamentöz yapı gösteren pleomorfik morfolojili ve bazen dallanma gösteren yapı içermektedirler. Bazen kısa "6" şeklinde, U şeklinde veya çembersel şekillerde morfolojilerine rastlanılmaktadır (Resim 1) (5). Virionların eni 80 nm civarında olup boyları çok farklılık göstermekte ve 14.000nm'ye kadar uzayan filamentöz yapılarada rastlanmaktadır. Ancak ortalama infeksiyöz bir ebola virusunun uzunluğu 970 nm kadardır (6). Ebola virus genomu 12.7 kb (4.2×10^6 dalton) ağırlığında tek iplikli negatif polariteli RNA'dır. Oldukça sağlam bir heliksel simetrik nükleokapsid RNA'yı çevreler. En dışta bulunan zarf üzerinde iri yapılı peplomerler mevcuttur. Virionda en az 7 polipeptid yer almaktadır ancak bunlardan 5 tanesi çok iyi karakterize edilmiştir (Tablo 1) (8).

Ebola virus oda derecesinde oldukça dayanıklı bir virustur ve uzun süre infektivitesini kaybetmez. Ancak viral infektivite 60°C'de 30 dakikada kaybolur. Ayrıca infektivite UV ve gama radyasyona, lipid çözücülerine, β -propiolactona ve ticari hipoklorit ve fenolik dezenfektanlara dayanıklıdır (5).

**Resim 1.** Ebola virus'un elektron mikroskopik görünümü (x66.000).

PATOGENEZ

Ebola virus infeksiyonu sırasında dalak, lenf düğümleri, böbrek ve özellikle beyinde bazı patolojik lezyonlar oluşmaktadır. Ebola virus infeksiyonu olgularında lenfatik organlarda, böbrekte, testislerde ve ovarium'da fokal nekroz meydana gelmektedir. Özellikle karaciğer parankim dokusunda meydana gelen fokal nekrozlar yaygın ve belirgindir. Nekrotik fokuslar incelendiğinde hücre içerisinde eozinofilik, intrasitoplazmik iri inklüzyon cisimcikleri saptanır, ancak çok az miktarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Genellikle interstisyel pnömoni, bazende pankreatit veya iridosiklitis'e rastlanır (8).

Ebola virus infeksiyonunda dolaşımdaki etkin kan volumünün azalması, visceral organlarda ve beyinde interstisyel ödem oluşması ve yaygın damar içi koagülasyon (Disseminated Intravascular Coagulation= DIC) meydana gelmesi damar içi geçirgenliğinin artmasında en önemli etkenlerdendir. Özellikle DIC ve beyin ödemi Ebola virus infeksiyonu sırasındaki ölüm nedenidir (8).

KLİNİK BULGULAR

Ebolavirus infeksiyonu sırasında çok yaygın hemorajik ateş görülmektedir. Genellikle 3-21 günlük bir inkübasyon döneminden sonra hastalık birdenbire yüksek ateş, frontal baş ağrısı, yorgunluk hissi, kas ağrıları, epigastrik ağrılar, sıklıkla bradikardi ve konjunktivitle başlar. Generalize yaygın infeksiyon tipik olarak uyku hali, ifadesiz yüz ve içine çökmüş gözler ile karakterizedir. Bunu takiben iki-üç gün içerisinde bulantı, kusma, kan kusma, hemorajik diyare, farenjit, orofarengeal hemoraji ve kilo kaybı görülür. Hastalarda sıklıkla makulopapüler döküntü saptanır. Laboratuvar bulguları arasında lökopeni, trombositopeni, yüksek düzeyde artan ALT ve AST, sap-

tanır. Alkalen fosfataz ve bilirubin düzeyleri normaldir ve DIC bulguları vardır. Ölüm genellikle klinik hastalık çıktıktan 6-9 gün sonra meydana gelir. Konvelesan 1 ile 5 hafta arasında oluşur ve aşırı yorgunluk ve kilo kaybı ile karakterizedir. İnfeksiyon sırasında hamile annelerde düşük meydana gelir. İnfeksiyondan ölen annelerden doğan bebekler de fatal olarak infekteldirler (1,8).

LABORATUVAR TANISI

Ebola ve Marburg virusları ile oluşan akut ve ateşli hemorajik hastalığın etkene özgül tanısı için mutlaka ayırıcı tanıya gereksinim vardır. Bazı bakteriyel hastalıkların, örneğin; meningo-kokkal septiseminin, vebanın, tifonun, leptospirozisin, bazı riketsiyal hastalıkların, protozoal hastalık olarak sıtmanın, viral hastalıklar arasında Chikungunya ateşi, Dank hemorajik ateş ve böbrek sendromunun ve Lassa ateşi gibi hastalıkların oluşturdukları klinik sendromların ayırdedilmesi gerekmektedir.

Özellikle hastalığın endemik olduğu Afrikanın kırsal bölgelerinde Ebola virus infeksiyonlarının laboratuvar tanısını yapacak olanaklar mevcut değildir. Bunun için serolojik tanıda kullanılacak serum örneklerinin veya virus izolasyonunda kullanılacak doku ve vücut sıvılarının çok dikkatle toplanılması, dondurulması veya buz içerisine konulması ve çalışılacak laboratuvara en kısa zamanda ulaştırılmaları gerekmektedir.

Daha önce yapılacak bildirimle örneklerin çalışılmak üzere aşağıda belirtilen laboratuvarların birine iletilmesi gerekmektedir.

- 1) Special Pathogen Laboratory Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA.
- 2) Microbiological Research Establishment, Porton Down, Wiltshire, United Kingdom.
- 3) Laboratory of Virology, Institute for Tropical Medicine, Antwerp, Belgium.
- 4) National Institute of Virology, Sandringham, South Africa.

Yukarıda adı verilen laboratuvarlarda serolojik tanı indirekt floresan antikor testi yardımı ile yapılmaktadır (9,10). Genellikle çift serum toplamak ve test uygulamak mümkün olmadığı için, antikor titresinin yüksekliği veya özgül IgM antikorunun varlığı ile tanıya gidilmektedir (4).

Virus izolasyonu bu laboratuvalarda örneklerin Vero hücre kültürlerine (Devamlı Afrika yeşil maymun hücre kültürü) inokülasyonu ile yapılabilmektedir. Bazı laboratuvarlar örneklerden (kan veya doku örnekleri) virus izolasyonu için

kobaylara inokülasyon yapmaktadırlar. Ayrıca hasta karaciğerinden hazırlanan doku preparatlarında floresan antikor tekniği ile boyanması sonucunda da tanıya gidilebilmektedir (8).

TEDAVİ

Ebola ve Marburg virusları ile oluşan hemorajik ateşin özgül bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak hastalık sırasında DIC, şok, ensefalomiyelit veya beyin ödemi, böbrek yetmezliği, süperinfeksiyon, hipoksi veya hipotansiyon gelişebilmesi nedeniyle bu komplikasyonları önleyecek destek tedaviye gereksinim vardır.

Antikoagülayon tedavisi hala geçerli olmaktadır. DIC gelişen hastalara heparin dikkatli bir şekilde ve uygun dozda verilmelidir (3). İnsan interferonu bir hastayı tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak etkinliği hala bilinmemektedir (8). İnterferon verilen hastaya aynı zamanda 780 ml insan konvelesan plazmasında verilmiş ve bu tedavi hastadaki viremiyi hemen etkileyerek virus konsantrasyonunu $10^{4.5}$ 'dan 100^5 infeksi doz₅₀/ml'ye indirmiş ve 7 gün içinde kandaki virus tamamıyla kaybolmuştur. Bu cesaret verici sonuç plazmaferoz yolu ile konvelesan plazmanın referans laboratuvarlarında hazırlanıp saklanması sağlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ, KORUNMA ve KONTROL

Ebola virusunun Sudan ve Zaire'de bulunma yolu ile direkt temas veya kontamine şırınga ve iğnelerle olmuştur. Her salgının başlangıcı bir veya birkaç sporadik olgu ile meydana gelmiştir. Ebola virusunun doğadaki orijini halen bilinmemektedir. Ebola ve Marburg viruslarının zoonotik olabilecekleri zannedilmektedir. Marburg hastalığını ilk defa Avrupa'da başlatan hayvan maymun olmasına rağmen Afrika'da yapılan çalışmalarda hem Ebola hem Marburg virusları için herhangi hayvan rezervuarı bulunamamıştır. Floresan antikor tekniği kullanılarak Orta Afrika'nın kırsal yörelerinde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar %18 oranında bireylerde Ebola virusuna karşı antikor varlığı göstermesine karşın, binlerce maymun, diğer hayvanlar ve eklem bacaklılarda antikor varlığı gösterilememiştir (11). Zaire'de domestik kobaylarda Ebola virus antikorlarının gösterilmiş olması, rezervuar virus siklusundan ziyade, bu hayvanlarında virus ile infeksiyonda insanlar kadar risk altında olduğunu vurgulamaktadır (12). Ebolavirus infeksiyonlarında nozokomiyal geçiş özel bir problem oluşturmaktadır. Özellikle infekte kan, sekresyonlar, vücut sıvıları ve dokular, sağlık personeli için oldukça önemli

bir risk oluşturmaktadır. Zaire'de 1976 yılındaki Ebola hemorajik ateş epidemisi kontamine şırınga ve iğnelerin kullanımı ile oluşmuştur. Bütün epizodlarda hastaların izolasyonu, bariyerli hemşirelik hizmetleri, koruyucu giysi ve solunum aygıtları kullanılarak geçiş sınırlandırılabilir (8).

Ebola virus infeksiyonlarında koruyucu olarak kullanılabilecek herhangi bir aşı henüz mevcut değildir. Koruyucu bir aşının bulunması özellikle

orta Afrika'da görev yapan sağlık personeli, laboratuvar çalışanları ve hayvanlarla çalışan, özellikle maymun dokuları ile çalışanlar için değer taşıyacaktır. Laboratuvar hayvanlarının, saflaştırılmamış virus antijeni preparatları ile immünizasyonu ile yapılan çalışmalar istenilen nötralizasyon antikor titresini vermemiş ve başarılı olmamıştır (8). İyi bir aşının hazırlanabilmesi için Ebola virus antijenlerinin çok detaylı karakterize edilip, saflaştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Howard CR, Simpson DIH and Ellis DS: Viral Haemorrhagic Fevers. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE and Pattison JR, Eds. Principles and Practice of Clinical Virology, 1st ed. John Wiley and Sons Ltd 1987; 433-458.
- Simpson DIH: Viral haemorrhagic fevers of man. Bulletin of the World Health Organization, 1978; 56: 819-831.
- Gear JSS, Cassel GA, Gear AS, Trappler B et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. Br Med J 1975; 4: 489-493.
- World Health Organization: Viral haemorrhagic fever surveillance. Weekly Epidemiol Rec 1982; 57: 359-367.
- Kiley MP, Bowen ETW, Eddy GA et al. Filoviridae: A taxonomic home for Marburg and Ebola viruses. Intervirology 1982; 18: 24-32.
- Kissling RE, Robinson RQ, Murphy FA and Whitfield SG: Agent of disease contracted from green monkeys. Science 1968; 160: 888-890.
- Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA, Johnson KM, Cairns T and Berquist H: Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire 1977-78. J Infect Dis 1980; 142: 372-376.
- Murphy FA: Marburg and Ebola viruses. In Virology: Fields et al editors. First ed. Raven Press, New York 1985; 1111-1118.
- Wulff H and Conrad JL: Marburg virus disease. In: Comparative Diagnosis of Viral Diseases, Vol. 2, Kursrak E editor, Academic Press, New York, 1977; 3-33.
- Wulff H and Lange JV: Indirect immunofluorescence for the diagnosis of Lassa fever infection. Bull WHO 1975; 52: 429-436.
- Johnson KM, Scribner CL and McCormick JB: Ecology of Ebola virus: A first clue. J Infect Dis 1981; 143: 749-751.
- Stansfield SK, Scribner CL, Kaminski RM et al: Antibody to Ebola virus in guinea pigs: Tandala, Zaire. J Infect Dis 1982; 146: 483-486.