

EBOLA VİRÜS HASTALIĞI

SERPİL EROL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Merkezi

Ebola virüs hastalığı (EVH) insan ve insan dışı primatlarda (maymun, goril, şempanze) görülen ağır seyirli ve sıklıkla ölümcül seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık daha önceki yıllarda 'Ebola Hemorajik Ateşi' olarak adlandırılırken, 2014-2015 yılında Batı ve Orta Afrika'da ortaya çıkan salgında hemoraji olguların yarısından daha azında görüldüğünden, bu tarihten sonra EVH ya da Ebola hastalığı olarak adlandırılmaktadır(1,2).

Hastalık ilk olarak 1976 yılında eşzamanlı iki salgın şeklinde Sudan'da ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde Ebola Nehri'nin yakındaki bir köyde ortaya çıkmıştır ve adını bu nehirden almaktadır. Daha sonra 2014 yılına kadar Afrika'da 8 ülkede daha çok sayıda salgınlar görülmüştür (Liberya, Gine, Sierra Leone, Gabon, Fildişi Sahilleri, Uganda, Kongo, Nijerya). Ancak 2014 yılında Batı Afrika'da ortaya çıkan salgın o güne kadarki en büyük, en uzun süreli ve en ölümcül salgın olmuştur (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporuna göre bu salgında 28616 olgu ve 11310'dan fazla ölüm kaydedilmiştir (5). Haziran 2016 tarihinde DSÖ Batı Afrika'daki salgının sona erdiğini duyurmuştur. Günümüze kadar görülen önemli EVD salgınları Tablo 1'de özetlenmiştir(6).

Tablo 1. Günümüze kadar görülen önemli EBOLA salgınları (Kaynak 6'dan düzenlenerek hazırlanmıştır).

Yıl	Ülke/bölge	Virus subtipi	Olgu sayısı	Ölüm(%)	Açıklama
1976	Zaire/ Yambuku	Zaire	318	280 (%88)	Hastalığın ilk tanımlandığı salgın. Hastanede kontamine enjektörlerle yayılım.
1976	Sudan (Güney Sudan)	Sudan	284	151 (%53)	Nzara çevresinde ortaya çıkan salgında çok sayıda sağlık çalışanı etkilenmiş.

1979	Sudan (Güney Sudan)	Sudan	34	22 (%65)	Nzara ve Maridi de 1976 daki epideminin tekrarı.
1990	ABD	Reston	4 (asemptomatik)	0	Filipinlerden gelen maymunlarla Virginia ve Texas'ta virus ortaya çıktı. Olgularda hastalık yok , sadece antikor yanıtı gelişmiş.
1989-1990	Filipinler	Reston	3 (asemptomatik)	0	Cynomolgus makaklarında yüksek mortalite, üç çalışmada antikor yanıtı gelişmiş, hastalık yok
1994	Gabon	Zaire	52	31 (%60)	Altın madeni kamplarında çalışanlarda
1994	Côte d'Ivoire (Ivory Coast)	Tai Forest	1	0	Bir şempazeye otopsi yapan bilim adamının hastalanması ile başlayan salgın
1995	Kongo Demokratik Cumhuriyeti (Eski adı Zaire)	Zaire	315	250 (%81)	Kikwit ve çevresinde
1996 (Ocak-Nisan)	Gabon	Zaire	37	21 (%57)	Ormanda ölü bulunan bir şempazenin etini yiyenler ve aile üyeleri
1996-1997 (Haziran-Temmuz)	Gabon	Zaire	60	45 (%74)	İndeks olgu orman kampında yaşayan bir avcı
2000-2001	Uganda	Sudan	425	224 (%53)	Gulu, Masindi, Mbarara bölgesinde. İndeks olgunun cenaze törenine katılanlar, aile bireyleri ve sağlık çalışanları arasında

					yayılan salgın.
Şubat 2001--- Mart 2002	Gabon	Zaire	65	53 (%82)	Gabon ve Kongo Cumhuriyeti sınırında.
Aralık 2002- Nisan 2003	Kongo Cumhuriyeti	Zaire	143	128 (%89)	
2003 Kasım -Aralık	Kongo Cumhuriyeti	Zaire	35	29 (%83)	Mbomo ve Mbandza kasabalarında.
2004	Sudan (Güney Sudan)	Sudan	17	7 (%41)	Yambio bölgesinde . Aynı bölgede eş zamanlı devam eden kızamık salgını ile birlikte. Bazı olgular sonradan kızamık olarak tanımlanmış.
2007 Kasım-Aralık	Kongo Demokratik Cumhuriyeti	Zaire	264	187 (%71)	
Aralık 2007- Ocak 2008	Uganda	Bundibugyo	149	37 (%25)	Uganda'nın batısında Bundibugyo'da .
Aralık 2008- Şubat 2009	Kongo Demokratik Cumhuriyeti	Zaire	32	15 (%47)	
2012 Haziran -Ekim	Uganda	Sudan	11*	4* (%36.4)	
2012 Haziran-Kasım	Kongo Demokratik Cumhuriyeti	Bundibugyo	36*	13*(%36.1)	Uganda'daki eş zamanlı salgınla epidemiyolojik bağlantısı yok

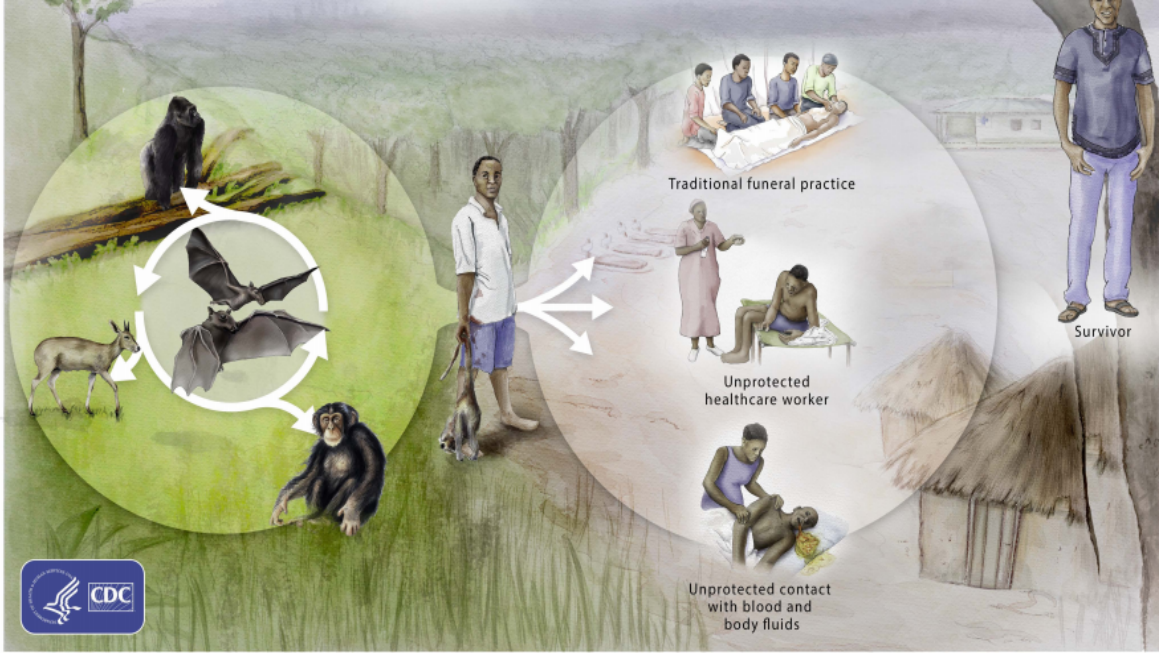
2014-2016 Mart	Birden çok ülkede	Zaire	28.616	11.310	Primer salgın Gine , Liberya ve Sierra Leone'de ABD, İngiltere, İspanya, Senegal, Mali ve İtalya'da 36 doğrulanmış olgu
2014 Ağustos-Kasım	Kongo Demokratik Cumhuriyeti	Zaire	66	49 (%74)	Batı Afrika'daki salgınla ilişkisiz
2017 Mayıs – Haziran	Kongo Demokratik Cumhuriyeti	Zaire	8	4 (%50)	Bas Uélé bölgesinde . Ulaşımı zor bir alanda olduğundan salgın yönetiminde zorluklar yaşanmış.

*Yalnızca laboratuvarıda doğrulanmış olgular

Hastalığın etkeni olan Ebola Virüs, Filoviridae ailesine ait bir virus olup, Marburg ve Cuevavirus da bu ailenin diğer üyeleridir. Cuevavirus sadece İspanya'da yarasalardan izole edilmiştir. Ebola Virüs, ipliksi yapıda, nonsegmente, negatif sarmallı, tek zincirli, zarflı bir RNA virüsü olup, Zaire, Sudan, Bundibugyo, Tai Forest ve Reston olmak üzere tanımlanmış beş suşu vardır. Reston virüsü insanlarda asemptomatik enfeksiyona neden olurken, primatlarda şiddetli hastalık yapmaktadır ve diğer suşlardan farklı olarak Afrika'da değil Filipinler'de ve Çin'de saptanmıştır. Zaire suşu, geçmişteki salgınların çoğunda etken olup, en yüksek fatalite oranına (%55-90) sahip suştur. Sudan suşunda bu oran ortalama %50, Bundibugyo şusunda ise %30 civarındadır. Virüsün doğal rezervuarı tam olarak bilinmemekle birlikte meyve yarasaların rezervuar olduğu düşünülmektedir(1, 3, 7, 8).

Virüs sodyum hipoklorite, lipit çözücülere, %2 gluteraldehite ve ultravioleyle duyarlıdır. 5 dk kaynatma veya 60°C'de 30-60 dk ısıtma ile inaktive olur. Sıvı veya kuru organik materyalde birkaç gün yaşayabilir. Oda sıcaklığında 6 güne kadar enfektivitesini koruyabilir(9,10).

Virüsün doğada yayılım şekli, hayvandan- hayvana, hayvandan –insana ve insandan insana bulaş şeklinde olur. Ebola virüs ekolojisi ve bulaşı Şekil 1’de gösterilmektedir (11) . Salgınlar esnasında çoğu kez indeks olgunun (ilk olgu) virüsü yarsa veya maymun gibi bir hayvandan aldığı, daha sonra insanlar arasında yukarıda bahsedildiği şekilde direkt ya da indirekt yolla yayıldığı kabul edilmektedir.



Şekil1. Ebola Virus ekolojisi ve bulaşı (11).

Hayvandan-hayvana bulaş: Mevcut deliller yarasaların rezervuar konak olduğunu düşündürmektedir. Virüs taşıyan yarasalar doğadaki diğer hayvanlara bulaştıran sorumlu tutulmaktadır.

Hayvandan-insana bulaş: Enfekte hayvanların etleri, dokuları, kan ve vücut sıvıları ile bütünlüğü bozulmuş deri ve mukozalardan temasla veya çiğ hayvan eti yemekle hayvandan insana bulaş olabilir.

İnsandan-insana bulaş: EVH olan hastaların kan, idrar, tükürük, süt, ter, semen, genital sekresyonlar, kusmuk gibi vücut sıvılarıyla veya dokuları ile hasarlı deriden veya mukoza teması (göz, ağız, burun...vb) ile de insanlar arasında bulaş olmaktadır. Kan, semen ve kusmuk en enfeksiyöz vücut sıvılarıdır. Ayrıca hasta kişilerin vücut sıvıları ile kontamine olmuş enjektör...vb eşyalarla ya da yüzeylerle temasla indirekt olarak bulaş olabilir. Cinsel

yolla bulaş da söz konusudur. Virüs, enfekte kişinin kanında 2-3 hafta kadar bulunabilir. Çeşitli çalışmalarda, semptomların ortaya çıkmasından sonra semen, aköz hümör, idrar ve anne sütünde sırası ile 82, 63, 26 ve 15 gün sonrasına kadar virüs izole edilmiştir. Ayrıca viral RNA'nın semende 272 gün, terde 40 gün, idrarda 30 gün, vajinal sekresyonlarda 33 gün, anne sütünde 17 gün kadar saptanabildiği bildirilmektedir. Virüsün hava yolu, su ve gıdalarla 'enfekte hayvanın etini çiğ olarak tüketmek hariç' yayılmadığı kabul edilir. Sivrisinek ve diğer insektlerle bulaştığına dair delil yoktur (1,7,11,12) .

Risk altındaki popülasyon

- Enfekte olan maymun, yarasa, goril, şempanze gibi hayvanlarla ve bu hayvanların çiğ etleriyle teması olanlar
- Hasta ile temas eden diğer kişiler, cinsel partnerleri, EVH nedeniyle ölmüş kişilere dokunanlar
- EVH olanların tedavi edildiği hastanelerde temas önlemleri almadan hasta ve çıkartıları ile temas eden sağlık çalışanları

Patogenez

Deneyssel insan çalışmaları olmadığından virusun patogenezi ile ilgili bilgiler fareler, kobaylar ve primatlar üzerindeki laboratuvar çalışmalarından gelmektedir. Virus yukarıda anlatılan yollarla vücuda girdikten sonra çok çeşitli hücreleri enfekte eder ve hücre içinde replike olmaya başlar. Makrofajlar ve dendritik hücreler muhtemelen ilk enfekte olan hücrelerdir. Viral replikasyon bu hücrelerde nekroza ve çok sayıda yeni viral partikülün ekstraselüler sıvıya geçmesine neden olur. Virusun tip 1 inrterferon cevabını baskılamasının bu hızlı yayılıma yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde virüs lenf nodlarına, karaciğere ve adrenal bezlere ulaşır. Buralarda çoğalmaya devam eden virüs replikasyon döngüsünü artırarak diğer lenfoid dokuların da enfekte olmasına katkıda bulunur. Nekropsi çalışmalarında nöronlar ve lenfositler hariç birçok hücrenin (endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler, adrenal kortikal hücreler ve epitelyum hücreleri... vb gibi) enfekte olduğu gösterilmiştir. Fatal enfeksiyonlarda dalak, karaciğer gibi dokularla çok sayıda nekroz, adaptif immün yanıtta bozulma, sistemik inflamatuvar cevap, koagülasyon defekleri ve gastrointestinal disfonksiyon dikkat çekicidir. Çeşitli hücrelerin virüsle enfekte olarak fonksiyonlarının bozulması yanında, enfekte monosit ve

makrofajlardan salınan TNF-alfa, interlökin(IL)- 1beta, IL -6 gibi sitokinler ve kemokinler bu olaylardan sorunlu tutulmaktadır. Ayrıca adaptif immünitinin başlatılmasında primer role sahip olan dendritik hücrelerin enfekte olması immün cevabın bozulmasında rol oynamaktadır. Sonuç olarak hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşma ve çoklu organ yetmezliği ortaya çıkmaktadır (3,13).

Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalığın kuluçka süresi 2-21 gün arasında değişmektedir. Klinik belirtiler ortaya çıkana kadar hastalar bulaştırıcı değildir. İlk belirtiler ani başlayan ateş, halsizlik, kas ağrısı, baş ve boğaz ağrısıdır. Bu belirtileri takiben kusma, ishal, konjoktivit, deri döküntüleri, nefes darlığı, karaciğer ve böbrek bozukluğuna ait belirtiler izler. Bazı hastalarda bunlara ek olarak cilt, mukoza ve iç organlardan kanamalar ortaya çıkar(diş eti kanaması, sindirim sistemi kanaması, burun kanaması,..vb.). Ağır seyirli olgularda bilinç bulanıklığı ve konfüzyon saptanabilir. Bu durum metabolik problemler, sepsise bağlı ensefalopati ya da ensefalit nedeni ile olabilir. Laboratuvar bulguları arasında, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipokalemi, hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları ve renal fonksiyon bozuklukları dikkat çekicidir. PTZ, aPTT ve fibrin yıkım ürünlerinde artış olabilir. Ölüm, sıklıkla klinik bulguların gelişimini takiben 9 ile 10. günler sonrasında septik şok, çoklu organ yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC) ile olur. Fatalite virüsün subtipine ve alınan sağlık hizmetinin niteliğine göre %25-90 arasında değişebilmektedir(1,2). Nadiren hastalıktan iyileşen bazı hastalarda geç dönemde semptomatik relapslar görülebilmektedir (14).

EBOLA VİRÜS HASTALIĞI VAKA TANIMLARI

Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılında yaptığı EVD vaka tanımlaması aşağıdaki gibidir (2) :

Epidemiyolojik kriterler

- Semptomlar ortaya çıkmadan önceki **21 gün içinde** şüpheli veya doğrulanmış Ebola virüs hastasının kan ve diğer vücut sıvıları ile temas
- Ebola virüs hastalığının aktif olarak yayılımının olduğu bölgede yaşıyor olmak

- Bu bölgelere seyahat etmek
- Endemik bölgede yarasa, kemirgen, maymun, şempanze gibi primatlarla temas (dokunma, etini yeme, ısırılma)

Klinik kriterler (Aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin varlığı)

- Sebebi açıklanamayan ölüm
- $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ateş
- Aşağıdaki klinik bulgulardan en az üçünün varlığı :
Ciddi baş ağrısı, kas ağrısı, aşırı halsizlik , bulantı, kusma, ishal , karın ağrısı, açıklanamayan kanamalar

Şüpheli Vaka: Epidemiyolojik kriterlerden birinin varlığında üç klinik kriterden en az birinin olduğu vaka

Kesin Vaka: Şüpheli vaka tanımına uyan ve EVH laboratuvar tanı testleriyle doğrulanan vakadır.

Tanı

Hastalığı klinik olarak tifo, sıtma, leptospiroz, riketsiyöz gibi hastalıklardan ya da diğer hemorajik ateşlerden ayırmak zordur. Hastalık sıtmanın hiperendemik olduğu coğrafyada görüldüğünden sıtma ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Bu nedenle EVH'de tanı laboratuvar olarak doğrulanmalıdır (1,2). Tanıda ELISA, antijen saptamaya yönelik testler, serum nötralizasyon testi, reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), hücre kültürlerinde virüsün izolasyonu gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği testler: Nükleik asit testleri (NAT), hızlı antijen saptama testleridir. Hızlı testlerin, NAT yapılamayan yerlerde tarama amaçlı kullanımı önerilir ve pozitifliği durumunda NAT ile doğrulama gereklidir. Tanıda en çok tercih edilen hasta örnekleri kan, serum ve doku örnekleridir. Bu hastaların bütün örnekleri laboratuvar bulaşı açısından ileri derecede riskli olup, inaktive edilmemiş hasta materyalleri maksimum biyogüvenlik koşullarında işlem görmelidir. Transport edilecek bütün hasta örnekleri üçlü paketleme sistemi ile paketlenmelidir(1,2,7).

Tedavi

Günümüzde EBH için etkinliği ispatlanmış bir tedavi yöntemi olmadığından tedavinin temel taşıını destekleyici tedavi oluşturur. Bu nedenle sıkı hemodinamik izlem, sıvı-elektrolit tedavisi, oksijen ve kan basıncı kontrolü, gerektiğinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu, beslenme desteği, sekonder enfeksiyon varsa tedavisi, eşlik eden diğer sorunların saptanması ve dinamik bir şekilde tedavi edilmesi gereklidir(2).

Aşı

Hastalıktan korunmada kullanılabilecek lisans almış bir aşı henüz yoktur. Ancak aşı geliştirme çalışmaları hızla devam etmekte olup, DSÖ önderliğinde yapılan bir çalışmada recombinant vesicular stomatitis vector encoding for Ebola (rVSV-ZEBOV) adı verilen aşı etkin ve güvenli bulunmuştur. 2014 salgınında bu aşı temas sonrası profilaksi amacı ile 4 sağlık çalışanına uygulanmış ve bunlardan hiç birinde hastalık gelişmemiştir (7,15,16).

Korunma ve Kontrol

Hastalığın etkin bir tedavisinin olmaması ve fatalite oranlarının da yüksek olması nedeni ile korunma Ebola ile mücadelenin temelini oluşturmaktadır. Olası vakaların erken tanınması, izolasyonu ve sağlık otoritelerinin bilgilendirilmesi hem toplum sağlığı, hem de sağlık çalışanlarının sağlığı ve güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır. İyi bir salgın kontrolü; vaka yönetimi, sürveyans, temaslı takibi, iyi laboratuvar servisi, güvenli defin işlemleri gibi bir grup uygulamayı gerektirir(1,2,7).

- Enfekte yarasa ve primatlardan temas yoluyla insanlara bulaşı önlemek için hayvanlara eldivenle ve diğer koruyucu kıyafetlerle dokunulmalı. Hayvansal ürünler pişirilmeden tüketilmemeli.
- İnsandan insana bulaş riskini azaltmak için hastalar ve temaslıları bulaş riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalarla ve vücut sıvıları ile korunmasız temastan kaçınılmalı. Evde hastaların bakımı yapılırken eldiven ve uygun koruyucu giysiler giyilmeli. Evde hasta bakımı sonrası ya da hastayı hastanede ziyaret sonrası düzenli el hijyeni sağlanmalı.
- Cinsel bulaşı önlemek için DSÖ, akut ve konvelesan dönemdeki hastaların semen testleri Ebola Virüs açısından iki kez negatif gelene kadar, bu mümkün değilse en az 9 ay boyunca korunmasız cinsel temastan kaçınmalarını önermektedir.

- Hastalarla temas etmiş olan sağlıklı kişilerin 21 gün boyunca hastalık belirtileri açısından izlenmesi gereklidir.
- EVD tanısı ya da şüphesi olan kadınlar çocukları ile yakın temastan ve emzirmeden kaçınılmalı

Sağlık Kurumlarında Enfeksiyon Kontrolü

- Tüm sağlık çalışanları hasta bakımı esnasında hastanın tanısından bağımsız olarak standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uymalıdır. Bunlar el hijyeni, solunum önlemleri, sıçramalar karşı kişisel koruyucu ekipman kullanımı, güvenli enjeksiyon uygulamalarını içermektedir.
- Ebola şüphesi olan veya tanısı almış olan hastalara bakım veren sağlık çalışanları, hastanın vücut sıvıları ile, kontamine yüzeylerle ve kullandıkları materyallerle temas ederken WHO ve CDC'nin önerileri doğrultusunda extra koruyucu önlemler alınmalıdır(17,18).
- Bu hastalar izolasyon koşulları oluşturulmuş özel odalarda izole edilmelidir. Hastaya 1 metreden yakın mesafede yüz koruyucu veya maske ve gözlük kullanmalı, uzun kollu temiz nonsteril önlükler ve ayak koruyucular giymelidir.
- Konu ile ilgili detaylı bilgilere kaynak 2, 17,18'den ulaşılabilir.

Kaynaklar

1. Khalafallah MT, Aboshady OA, Moawad SA, Ramadan MS. Ebola virus disease: Essential clinical knowledge. Avicenna J Med 2017;7:96-102.
2. Sağlık Bakanlığı Ebola Virüs Hastalığı Vaka Yönetim Rehberi, 8 Haziran 2015; Ankara.
3. Gebretadik FA, Seifu MF, Gelaw BK. Review on Ebola Virus Disease: Its Outbreak and Current Status. Epidemiology (sunnyvale) 2015;5: 204. doi: 10.4172/2161-1165.1000204
4. World Health Organization. Ebola Response Roadmap Situation Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
5. World Health Organization. Ebola Virus Situation Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
6. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html> (erişim 23 Ocak 2018)

7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/> (Erişim 25Ocak 2018)
8. Wamala JF, Lukwago L, Malimbo M, Nguku P, et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* 2010;16(7):1087.
9. Mitchell SW, McCormick JB. Physicochemical inactivation of Lassa, Ebola, and Marburg viruses and effect on clinical laboratory analyses. *J Clin Microbiol* 1984;20:486–489.
10. Smither S, Phelps A, Eastaugh L, Ngugi S, O'Brien L et al. Andrew Dutch, Effectiveness of Four Disinfectants against Ebola Virus on Different Materials *Viruses* 2016 Jul; 8(7): 185.
11. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/virus-ecology.html>
12. Chughtai AA, Barnes M, Macintyre CR. Persistence of Ebola virus in various body fluids during convalescence: evidence and implications for disease transmission and control. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 1652–1660.
13. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM . The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:387.
14. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet.* 2016 May 18. pii: S0140-6736(16)30386-5.
15. Gsell PS, Camacho A, Kucharski AJ, Watson CH et al. Ring vaccination with rVSV-ZEBOV under expanded access in response to an outbreak of Ebolavirus disease in Guinea, 2016: an operational and vaccine safety report. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):1276-1284.
16. Jacobs M, Aarons E, Bhagani S, Buchanan R, Cropley I, Hopkins S, et al. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents: A case-series of health-care workers. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1300-1304.
17. World Health Organization. Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola. December 2014. WHO/HIS/SDS/2014.4Rev.1. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130596/1/WHO_HIS_SDS_2014.4_eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1
18. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/index.html>