EBOLA, MARBURG VE LASSA ATEŞİ: KÜRESEL SALGINLAR VE İTHAL OLGU RİSKİ

Doç. Dr. Deniz Borcak

SBÜ. Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Sunum Planı

- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Klinik
- Laboratuvar
- Hasta yönetimi
- Tedavi
- Temas sonrası yönetim



Ebola virüsünün üç boyutlu yapısı

Viral Kanamalı Ateşler (VKA)

- Birkaç farklı virüs ailesinin neden olduğu bir grup hastalıktır.
- Bazıları hafif hastalığa neden olurken, diğerleri ciddi, yaşamı tehdit eden hastalığa neden olabilir.
- Çoğu VKA'nın bilinen bir tedavisi veya aşısı yoktur.

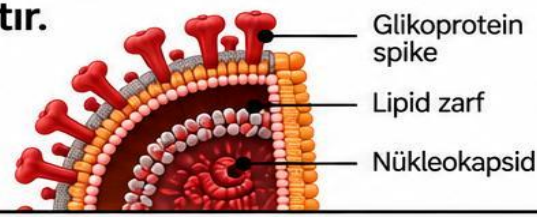
VKA Etkenlerinin Ortak Özellikleri

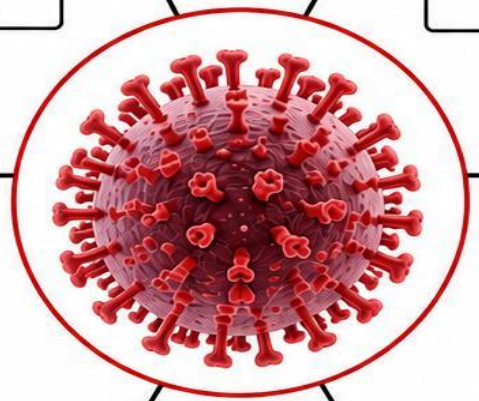


RNA virüsleridir.

- Tek iplikçikli, negatif polariteli RNA genomu içerirler.

Lipoprotein dış katmanıyla kaplanmıştır.



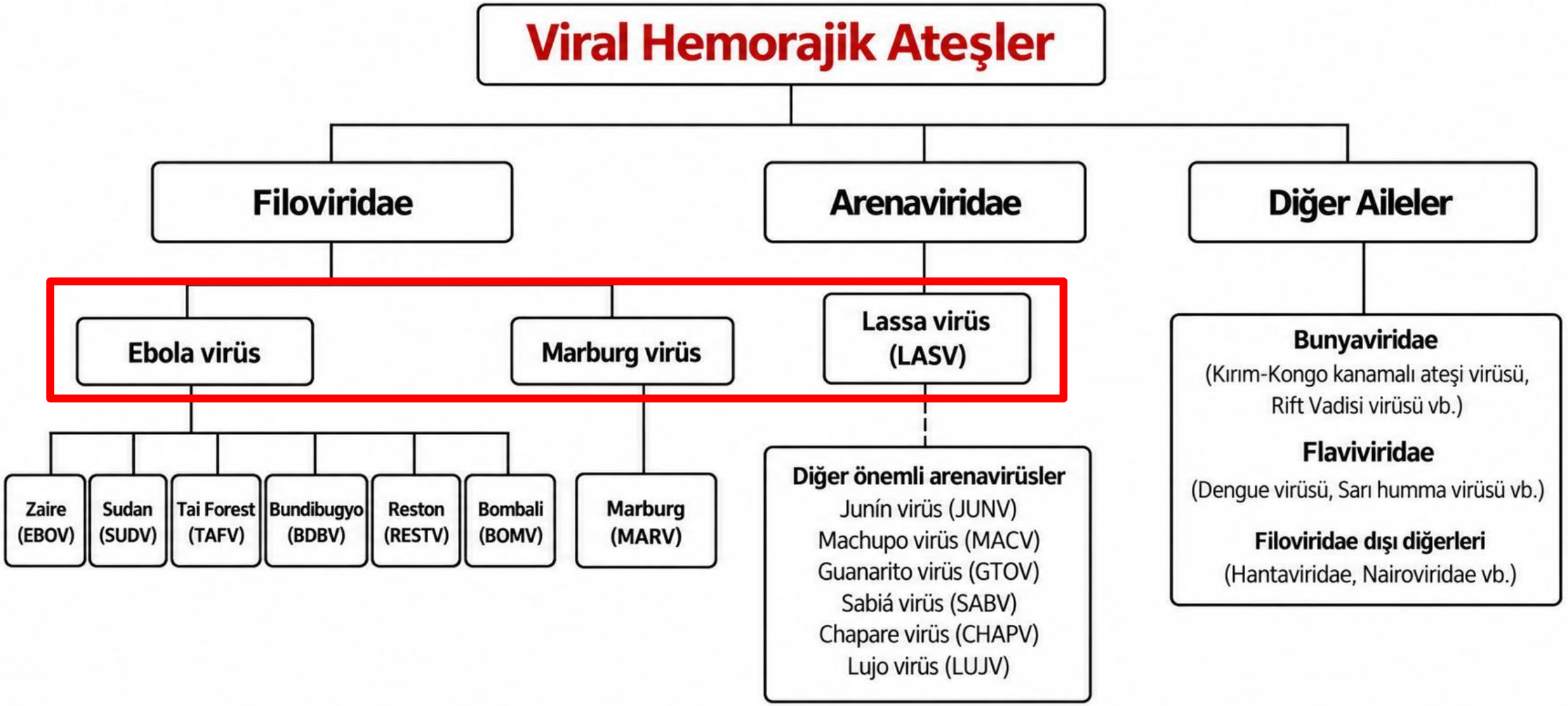


Isı, güneş ışığı, gama ışınları ve kimyasal maddelere hassastır.

Doğal olarak hayvan veya böceklerde bulunurlar.

Genellikle konakçı türlerin yaşadığı coğrafi alanlarla sınırlıdır.

Hayvan/böcekten insana, insandan insana bulaşabillirler.


Viral Hemorajik Ateşler
Filoviridae
Arenaviridae
Diğer Aileler
Ebola virüs
Marburg virüs
Lassa virüs (LASV)
Zaire (EBOV)
Sudan (SUDV)
Tai Forest (TAFV)
Bundibugyo (BDBV)
Reston (RESTV)
Bombali (BOMV)
Marburg (MARV)
Diğer önemli arenavirüsler
Junín virüs (JUNV)
Machupo virüs (MACV)
Guanarito virüs (GTOV)
Sabiá virüs (SABV)
Chapare virüs (CHAPV)
Lujo virüs (LUJV)
Bunyaviridae
(Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, Rift Vadisi virüsü vb.)
Flaviviridae
(Dengue virüsü, Sarı humma virüsü vb.)
Filoviridae dışı diğerleri
(Hantaviridae, Nairoviridae vb.)

Rezervuarlar

Filoviridae

Ebola virüs



Meyve yarasaları
(Pteropodidae)

Marburg virüs



Mısır meyve yarasası
(*Rousettus aegyptiacus*)

Arenaviridae

Lassa virüs



Mastomys natalensis
(multimammate rat)

Bulaş yolu

Enfekte kişinin kan ya da vücut sıvıları ile direk veya indirek temas

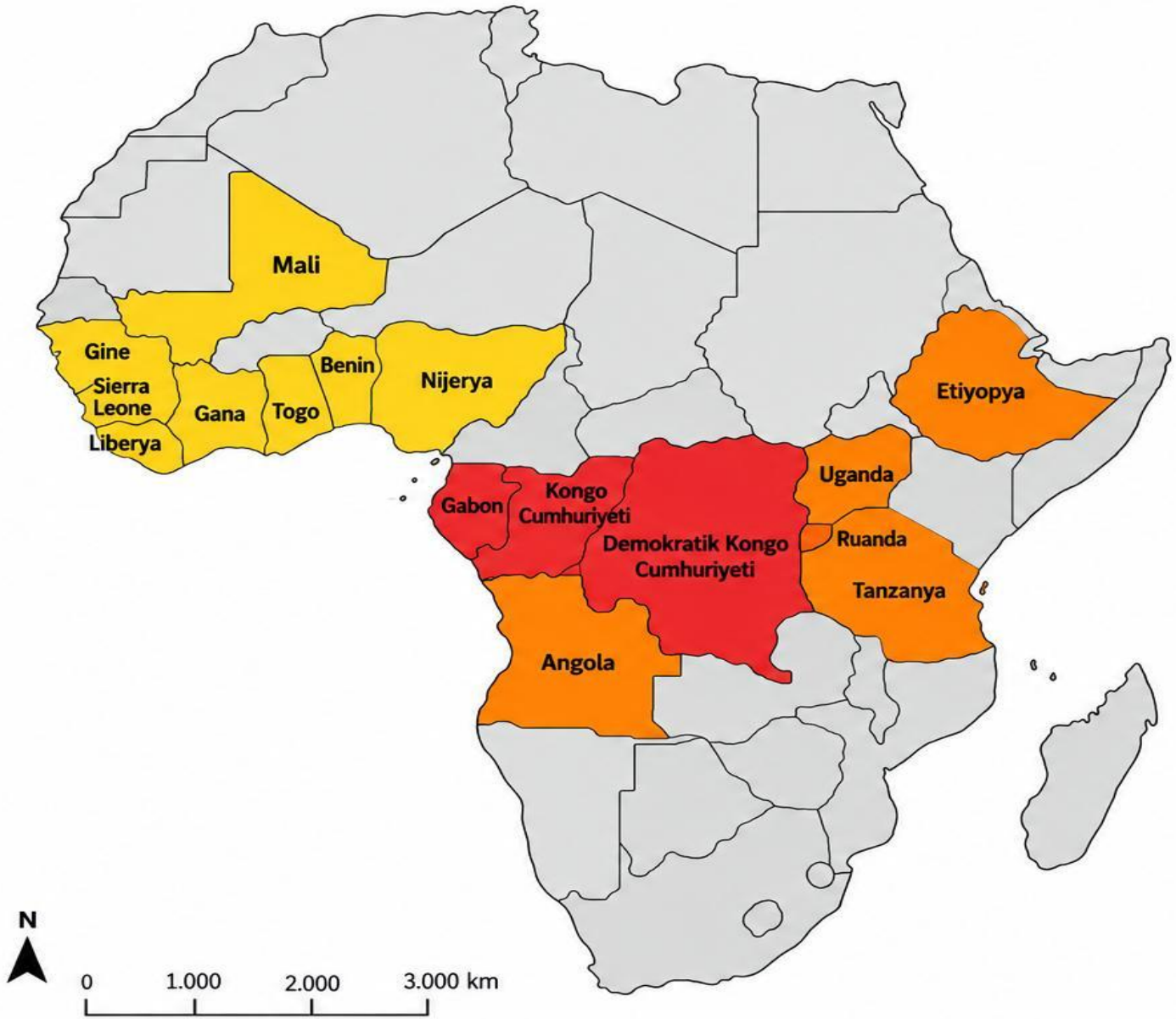
- Hastanede veya evde hasta veya ölülerle direk temas
- Cenaze törenleri
- Hastaların vücut sıvıları ile kontamine olmuş giysileri, çarşafları veya eşyaları ile temas
- Hastalığın ağırlığı ile bulaş riski doğru orantılı

Enfekte vücut sıvıları ile temas

- Kan
- Gaita
- Tükrük
- Ter
- İdrar
- Kusmuk
- Anne sütü
- Gözyaşı
- Semen

Ebola virüsünün solunum ile insana bulaştığı bildirilen hiçbir vaka bildirimi yok.

Ebola, Marburg ve Lassa: Coğrafi Dağılım



Ebola
Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Kongo Cumhuriyeti, Gabon, Uganda, Güney Sudan, Gine, Liberya, Sierra Leone.

Marburg
Angola, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Kenya, Uganda, Tanzanya, Ruanda, Etiyopya.

Lassa
Benin, Gana, Gine, Liberya, Mali, Nijerya, Sierra Leone, Togo.

Bildirim olmayan ülkeler

Ebola Virüsü





- Ebola virüsü ilk kez 1976 yılında, Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde (o dönemde Zaire) Yambuku'da tanımlanmıştır.
- Virüse, yerleşimin damgalanmaması için, yakındaki Ebola Nehri'nin (Legbala) adı verilmiştir.

Ebola Virüsü Hastalığı: Salgınların Kronolojisi

Yıl	Ülke / Bölge	Virüs	Olgu	Ölüm	Önemli özellik
1976	Sudan	Sudan virüsü	284	151	İlk tanımlanan salgınlardan biri
1976	Zaire (DRC)	Ebola virüsü	318	280	Ebola virüsünün ilk büyük salgını
1995	DRC	Ebola virüsü	315	250	Kikwit salgını
2000–2001	Uganda	Sudan virüsü	425	224	Büyük Sudan virüsü salgını
2007–2008	Uganda	Bundibugyo virüsü	131	42	Bundibugyo virüsünün tanımlanması
2013–2016	**Batı Afrika**	**Ebola virüsü**	**28.616**	**11.310**	**Tarihin en büyük Ebola salgını**
2018–2020	DRC / Uganda	Ebola virüsü	>3.400	>2.200	İkinci en büyük salgın
2022–2023	Uganda	Sudan virüsü	164	55	Sudan virüsü salgını
2025	Uganda	Sudan virüsü	14	4	Salgın 26 Nisan 2025'te sona erdi
2025	DRC (Kasai)	Ebola virüsü	64	45	Bulape salgını

Toplam olgu sayısı (23 Ekim 2026 itibarıyla)

9.847 doğrulanmış olgu ve **4.761** doğrulanmış ölüm

Kongo Demokratik Cumhuriyeti	• 9.816 doğrulanmış olgu • 4.757 doğrulanmış ölüm
Kenya	• 9 doğrulanmış olgu • 2 doğrulanmış ölüm
Nijerya	• 1 doğrulanmış olgu
Uganda *	• 20 doğrulanmış olgu • 2 doğrulanmış ölüm • 1 olası olgu • 1 olası ölüm

Ebola neden bu kadar hızlı yayıldı?

2014'ten önce Batı Afrika ülkelerinde Ebola salgını görülmemişti

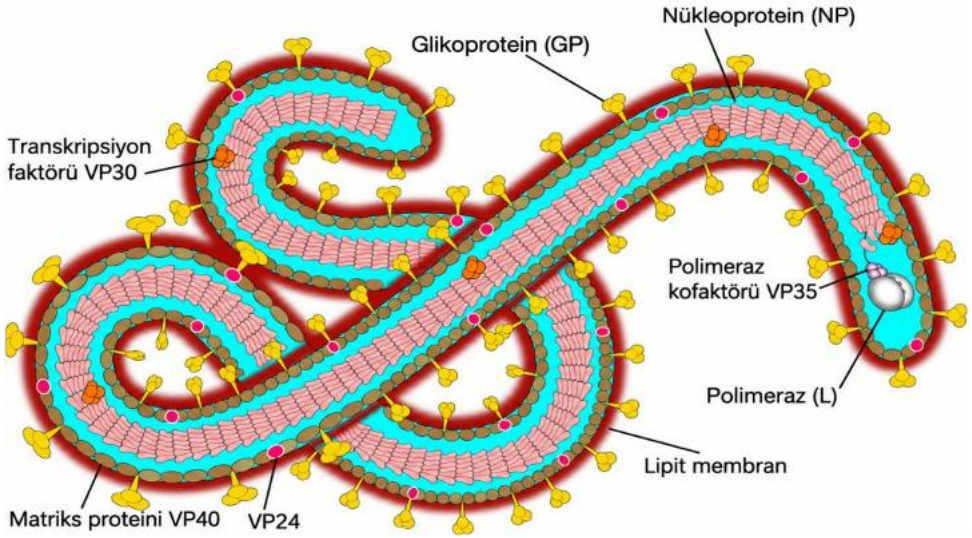
- Kapsamlı sağlık hizmeti sunacak hastaneler yok
- Enfeksiyon kontrol önlemlerinde eksiklik ve yanlışlar
- Halk Sağlığı hizmetlerinde yetersizlik- iç savaş
- Yüksek nüfus hareketliliği
- Sağlık çalışanlarında aşırı eksiklik
  - Salgın öncesinde Batı Afrika'da 1-2 doktor/100.000 kişi
  - Çok sayıda sağlık çalışanının ölmesi veya enfekte olması
- Kültürel inanç ve uygulamalar – Cenaze törenleri

EBOLA Virüs Hastalığı

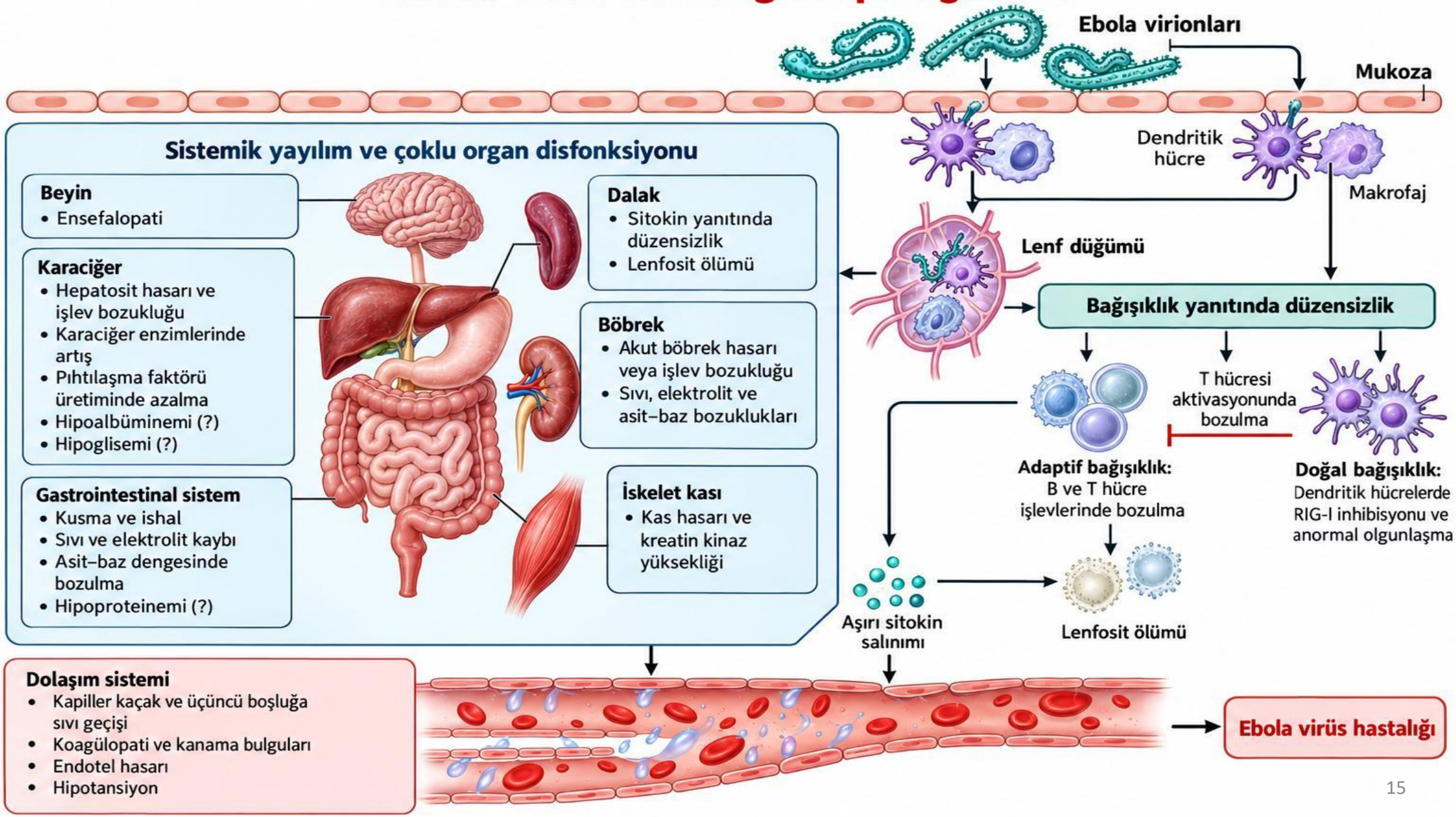
- 2014-2016 Batı Afrika salgını da dahil olmak üzere çoğu salgının etkeni olan **Ebola virüsünün Zaire türü**, en öldürücü insan patojenlerinden biridir.
- Çoğu vaka endemik bölgelerdeki salgınlardan kaynaklanmaktadır.
- Virülansı ve yüksek bulaşıcılığı nedeniyle Ebola virüsü, **Kategori A biyoterör ajanı** olarak sınıflandırılmaktadır

Ebola virüs

- Filamentöz yapıya sahip zarflı,
- 50-80 nm çaplı
- Tek zincirli, negatif uçlu RNA genomuna sahip
- Na hipoklorit 15 dakika
- 60 derecede 1 saatte
- Kaynatma ile 5 dk da
- UV ışınları (güneş) ve deterjanlar (sabun) ile inaktive olur
- Oda sıcaklığında ve 4°C'de birkaç gün (6 gün) infektivitesini devam ettirebilir

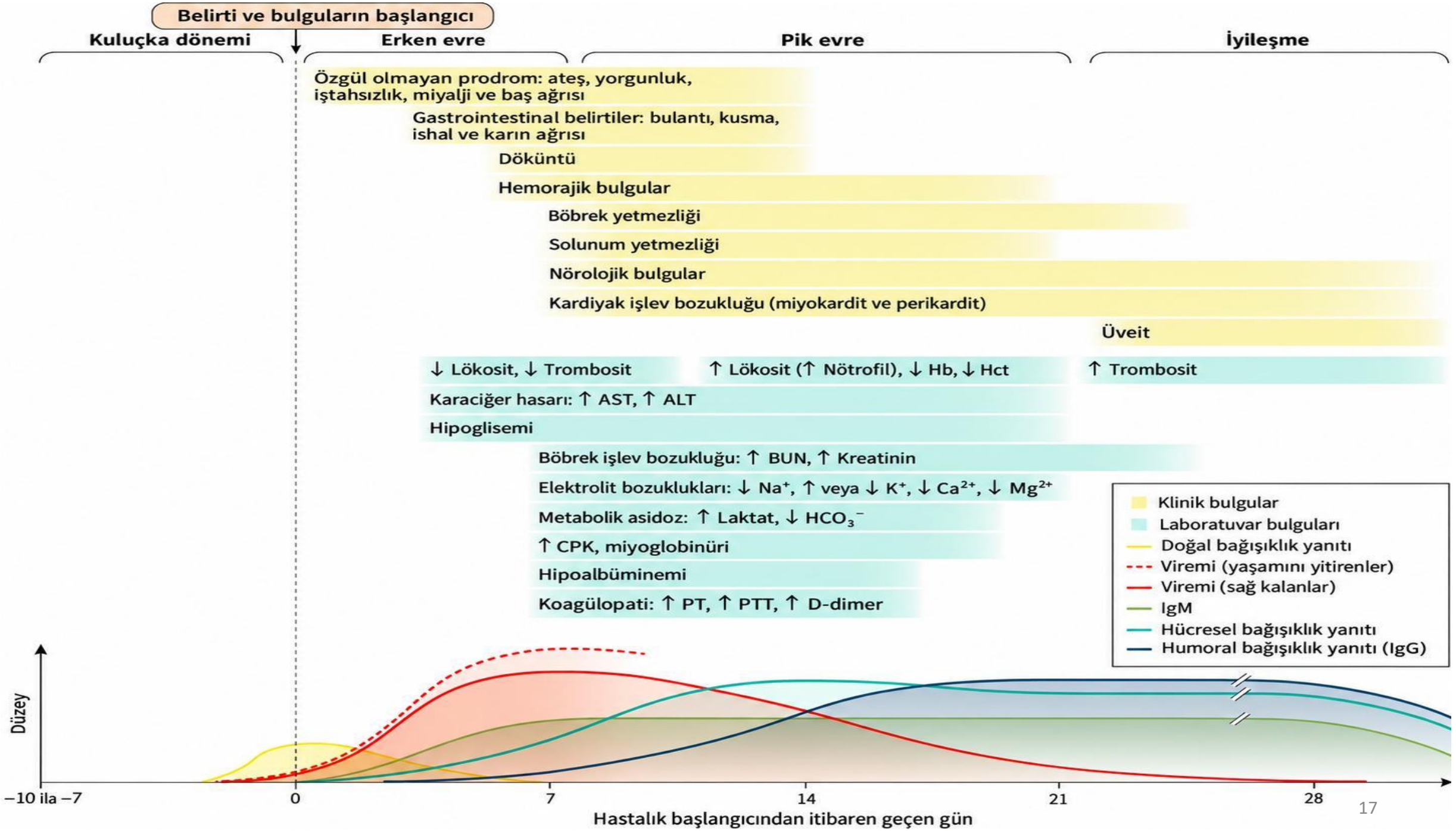


Ebola virüs hastalığının patogenezi



HASTALIĞIN SEYRİ




Belirti ve bulguların başlangıcı
Kuluçka dönemi
Erken evre
Pik evre
İyileşme
Özgül olmayan prodrom: ateş, yorgunluk, iştahsızlık, miyalji ve baş ağrısı
Gastrointestinal belirtiler: bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı
Döküntü
Hemorajik bulgular
Böbrek yetmezliği
Solunum yetmezliği
Nörolojik bulgular
Kardiyak işlev bozukluğu (miyokardit ve perikardit)
Üveit
↓ Lökosit, ↓ Trombosit
↑ Lökosit (↑ Nötrofil), ↓ Hb, ↓ Hct
↑ Trombosit
Karaciğer hasarı: ↑ AST, ↑ ALT
Hipoglisemi
Böbrek işlev bozukluğu: ↑ BUN, ↑ Kreatinin
Elektrolit bozuklukları: ↓ Na^+, ↑ veya ↓ K^+, ↓ Ca^{2+}, ↓ Mg^{2+}
Metabolik asidoz: ↑ Laktat, ↓ HCO_3^-
↑ CPK, miyoglobinüri
Hipoalbüminemi
Koagülopati: ↑ PT, ↑ PTT, ↑ D-dimer
Klinik bulgular
Laboratuvar bulguları
Doğal bağışıklık yanıtı
Viremi (yaşamını yitirenler)
Viremi (sağ kalanlar)
IgM
Hücresel bağışıklık yanıtı
Humoral bağışıklık yanıtı (IgG)
Düzey
−10 ila −7
0
7
14
21
28
Hastalık başlangıcından itibaren geçen gün

EBOLA-Tanı

Ateş ve grip benzeri semptomları olan hastada Ebola virüs hastalığı olasılığı;

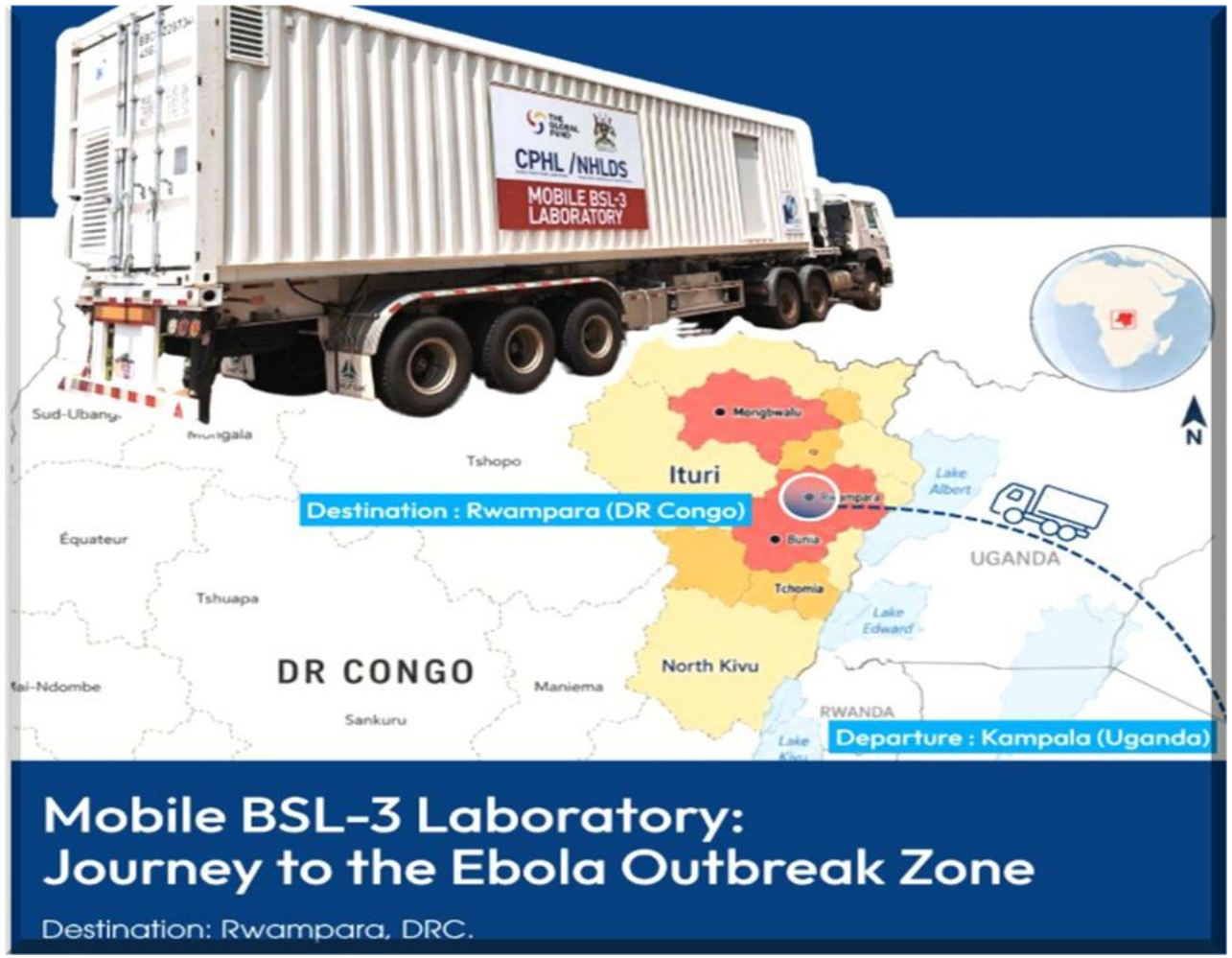
- Epidemiyolojik öykü ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Bölgede aktif Ebola salgını olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Son 21 gün içinde Ebola görülen bölgeye seyahat veya ikamet öyküsü araştırılmalıdır.

- Şüpheli/kanıtlanmış Ebola hastasıyla temas ve enfekte hayvan/vücut sıvısı teması sorgulanmalıdır.
- Klinik bulgular tek başına özgül değildir; **epidemiyolojik risk** tanısal yaklaşımın temelini oluşturur.

EBOLA-Tanı

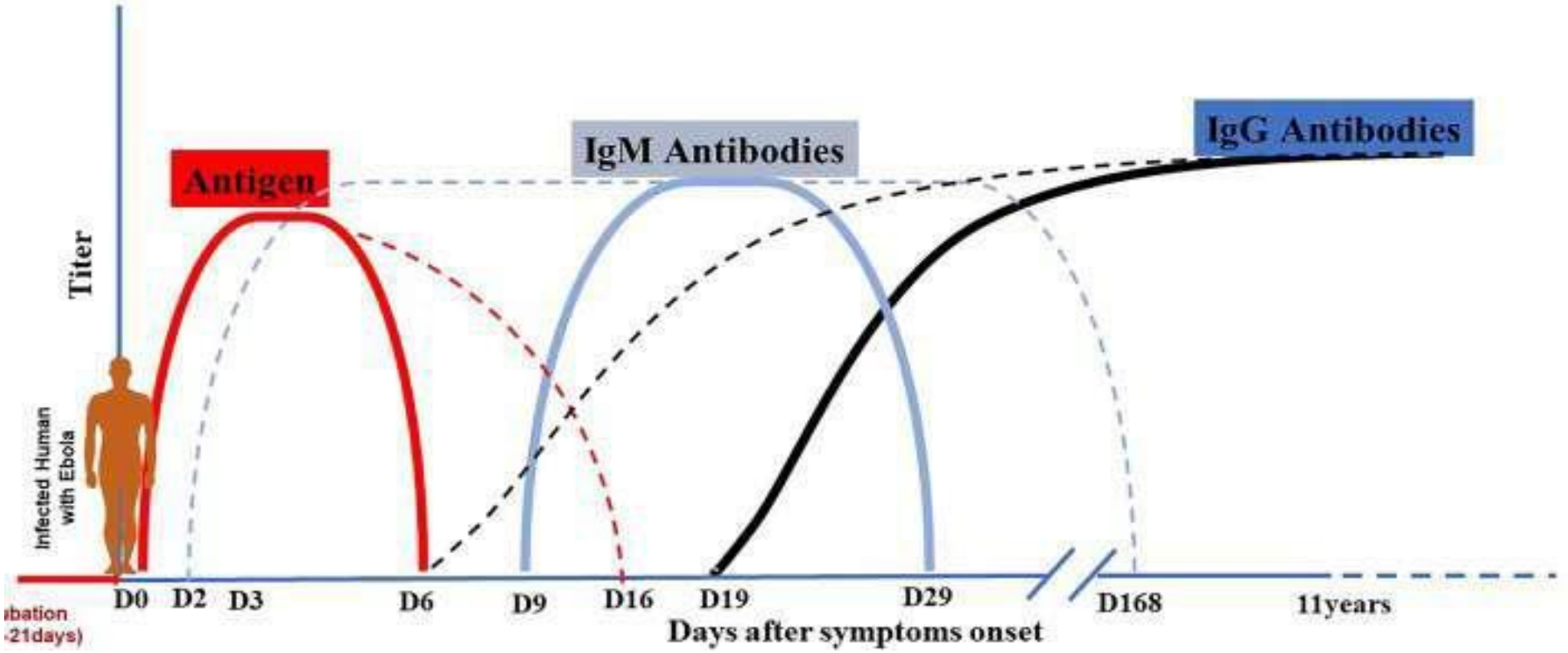
- Ebola şüphesi olan veya tanı konulan hasta derhal izole edilir.
- El hijyeni + standart, temas ve damlacık önlemleri + uygun KKE
- Şüpheli olgunun gecikmeden bildirimi yapılır.
- Kan örneğinde **Ebola virüs RNA**'sı araştırılır. İlk 72 saatte negatif sonuç enfeksiyonu dışlamayabilir; klinik/epidemiyolojik şüphe sürüyorsa tekrar örnek gerekir.


CPHL /NHLDS
MOBILE BSL-3 LABORATORY
Sud-Ubangi
Tshopo
Ituri
Mongbwalu
Destination : Rwampara (DR Congo)
Buna
Tchomia
Lake Albert
UGANDA
Équateur
Tshuapa
Lake Edward
DR CONGO
North Kivu
Maniema
Sankuru
RWANDA
Departure : Kampala (Uganda)
N
Mobile BSL-3 Laboratory:
Journey to the Ebola Outbreak Zone
Destination: Rwampara, DRC.


PHLEMERGENCY
ESPONSE MOBILE LAB

Tanı

- Biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvar -Hücre kültüründe virüs izolasyon testleri
- ELISA
- Antijen testleri- Hızlı viral antijen tespit kitleri (serum, kan)
- PCR tabanlı testler 3. günden itibaren (serum, plazma, idrar, oral sıvılar)



Ayırıcı tanı

- Sıtma
- Lassa virüsü
- Salmonella
- Meningokoksemi
- Shigella
- Kolera
- İnfluenza
- Veba
- Leptospiroz
- Diğer viral hemorajik ateşler (Marburg..)

Tedavi

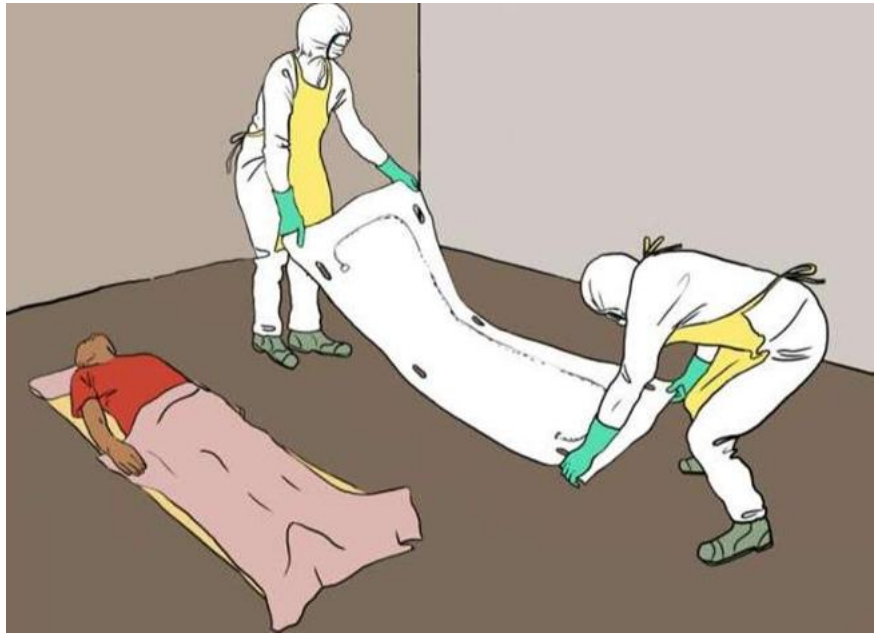
Spesifik bir tedavisi yok

Destek tedavisi

- Vital bulguların takibi-desteklenmesi
- Sıvı ve elektrolit tedavisi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, sekonder enfeksiyonların tedavisi
- Monoklonal antikorlar



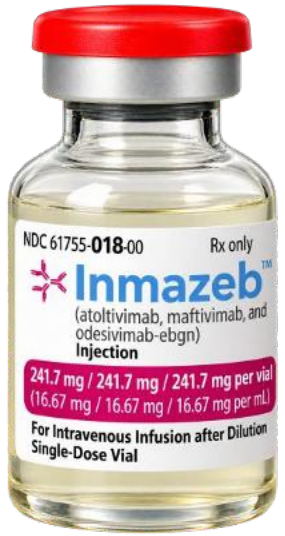
Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde yerel köylüler tarafından saldırıya uğrayan bir Ebola tedavi merkezinde Kongolu polisler nöbet tutuyor. Asılsız söylentilerden ve sağlık yetkililerine duyulan güvensizlikten kaynaklanan öfkeyi yatıştırmak için çalışmalar sürüyor.





EBOLA – Tedavi

Inmazeb™	• Üç monoklonal antikorun birleşimidir.
Ebanga™	• Tek bir monoklonal antikordur.
Monoklonal antikorlar (mAb)	• Bir laboratuvarda veya başka bir üretim tesisinde üretilen, doğal antikorlar gibi davranan proteinlerdir.
Etki mekanizması	• Bu özel mAb'ler, **Ebola virüsünün** yüzeyindeki **glikoproteinlere** bağlanır ve virüsün kişinin **hücrelerine girmesini engeller**.





Özellikler ve özellikler	MAb114 (Ebanga)	REGN-EB3 (Inmazeb)
İçerik	▪ Tek monoklonal antikor (mAb)	▪ 3 monoklonal antikordan oluşan kokteyl (1:1:1 oranında REGN3470, REGN3471 ve REGN3479)
Menşei	▪ Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nin Kikwit kentindeki 1995 EBOV salgınından sağ kurtulan bir kişinin B memory hücrelerinden, enfeksiyondan yaklaşık 11 yıl sonra türetilmiştir.	▪ Ebola virüsü glikoproteinini kodlayan DNA ve saflaştırılmış EBOVGP ile VelocImmune farelerinin aşılanması, ardından insan değişken bölgelerinin insan sabit bölgelerine klonlanması ve böylece tamamen insan antikorunun elde edilmesi
Etki mekanizması	▪ Nötralizasyon ▪ Antikor bağımlı hücre sitotoksisitesi	▪ Antikor bağımlı hücre sitotoksisitesi ▪ Fagosit uyarıcıları ▪ Virüs inhibitörleri
Avantajları	▪ Tek antikor ▪ Düşük pH'lı ortamlarda direnç ▪ Yüksek düzeyde korunmuş bir bölgede bağlanma, mutantların kaçma riskini azaltır ▪ Kısa infüzyon süreli (30 dakika – 1 saat) ▪ İyi yarılanma ömrü ▪ Son derece kararlı ▪ Büyük ölçekli üretim ile imalatı kolay	▪ Kokteyl mAb'leri ▪ Birkaç farklı epitopun hedeflenmesi (dirençli virüs seçimini azaltır) ▪ İyi yarılanma ömrü
Doz	▪ 50 mg/kg	▪ 150 mg/kg

Monoklonal antikorlar

- Tek doz olarak ve Ebola Virus PCR pozitif anneden doğan bebek dahil pediatrik ve erişkin hastalara verilebilir
- Mab tedavisi ile canlı Ebola aşısı arasında en az 3 ay olmalı, aynı zamanda uygulanması önerilmiyor

Deneysel tedaviler

- Obeldesivir, salgın sırasında profilaksi olarak kullanılabilir

- Plazma ve nükleozid analogu prodrug favipiravir etkisiz

EBOLA – Korunma

Aşı	• ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 19 Aralık 2019'da **rVSV-ZEBOV (Ervebo®** adı verilen) Ebola aşısını onayladı.
Doz	• Bu aşı **tek doz** aşı olarak veriliyor.
Etkililik	• **Zaire ebolavirüs** türüne karşı güvenli ve koruyucu olduğu tespit edildi.



- Koruyuculuk süresi bilinmiyor
- 2013-2016 Batı Afrika salgınında Faz 3 klinik çalışmada 10 bin kişiye uygulanmış ve %100 koruyucu
- Ebola salgınında görev yapmakta olanlar
- ABD'de Ebola tedavi merkezinde çalışanlar
- ABD'de biyogüvenlik 4 laboratuvar çalışanları





- **Ervebo aşısı** Ebola virüsünün Zaire türüne karşı onaylı olsa da mevcut salgında Bundibugyo türü etkili olduğundan, aşının bu varyanta karşı etkinliği ayrıca araştırılacak.

- Dozların **20 bini** Faz 3 klinik çalışmada kullanılacak, kalan **50 bini** ise sağlık çalışanları ve yüksek risk altındaki kişilere ayrıldı.

Zabdeno/Mvabea aşısı

- **İki dozlu** heterolog aşı şeması: Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo
- 1 yaş ve üzerindeki bireylere uygulanır.
- İlk doz Zabdeno, **8 hafta** sonra ikinci doz Mvabea.
- Acil korunma gerektiren salgınlarda uygun değildir.



Seyahat Edecekler İçin Öneriler

- **Enfekte meyve yarasaları, maymunlar ve kemirgenlerle temastan kaçının; vahşi hayvan eti (bushmeat) tüketmeyin.**

- **Nedeni bilinmeyen hayvan ölülerine kesinlikle dokunmayın.**

- **Salgın bölgelerinde ve hastalıktan öldüğü şüphelenilen kişilerin cenaze törenlerinde, defin esnasında cesetle doğrudan temastan kesinlikle uzak durun.**

- Ellerinizi düzenli olarak su ve sabunla yıkayın. Sabun yoksa alkol bazlı el antiseptikleri kullanın.
- Hasta kişilerin kan ve vücut sıvılarıyla temas etmeyin; hastaların kullandığı yatak, giysi ve tıbbi malzemelere dokunmaktan kaçının.
- Sağlık çalışanıysanız; kişisel koruyucu donanımlarınızı (önlük, eldiven, maske, göz koruyucu ekipman) eksiksiz kullanın ve izolasyon protokollerine sıkı sıkıya uyun.
- Enfeksiyonun yayılmasını önlemek için tıbbi ekipman ve enjektörlerin sterilize edilmesine, uygun bir şekilde imha edilmesine ve hastaların vücut salgılarının kurallara uygun şekilde bertaraf edilmesine dikkat edin.
- Seyahatleriniz esnasında hastalanırsanız, kendinizde sadece ateş bile görülse acilen bir sağlık kuruluşuna başvurun; seyahat geçmişiniz ve potansiyel temaslılarınız hakkında mutlaka bilgi verin.

https://www.seyahatsagligi.gov.tr/site/HastalikDetay/Ebola

Seyahat Dönüşü Öneriler

- Ebola salgınının aktif olduğu ülkelerden dönen tüm yolcular, herhangi bir temas öyküsü olmasa dahi 21 gün boyunca sağlık durumlarını (özellikle ateş takibi) izlemelidir.
- Bu süre zarfında; ani yüksek ateş, titreme, kas ağrısı, halsizlik, kusma, ishal veya döküntü belirtilerinden herhangi biri gelişirse, derhal en yakın sağlık kuruluşuna başvurmalı ve başka kişilerle temastan kaçınmalıdır.
- Sağlık kuruluşuna başvururken, **acil servis personeline salgın bölgesine yapılan seyahat geçmişi ilk cümle olarak belirtilmeli** ve tanı konulana kadar diğer hastalarla temas minimumda tutulmalıdır.

https://www.seyahatsagligi.gov.tr/site/HastalikDetay/Ebola



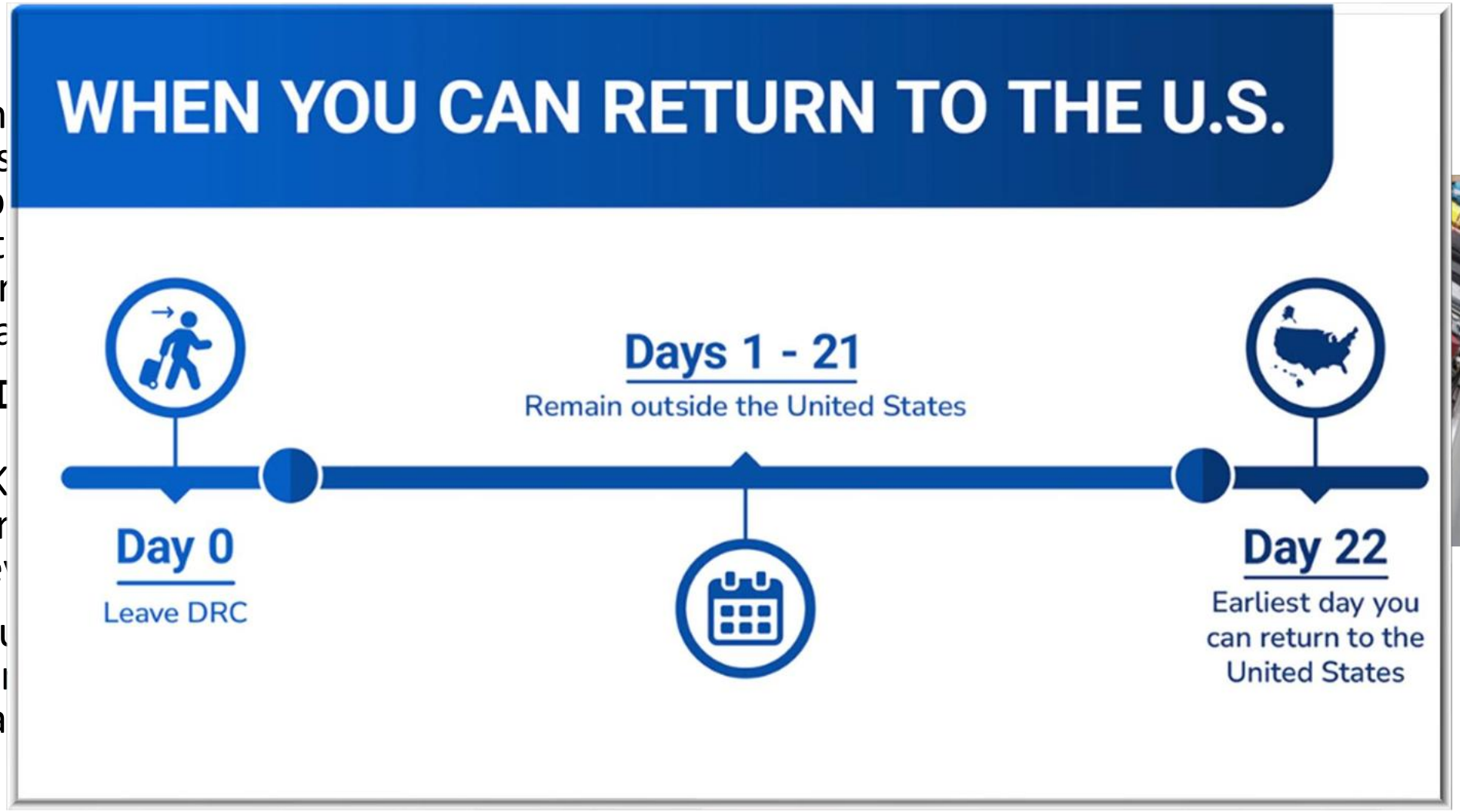
Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Uganda veya Güney Sudan’a son 21 gün içerisinde seyahat etmiş olan kişilerin ülkeye girişine yasaklandı.

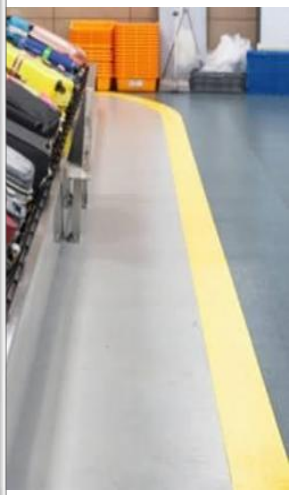


Salgın bölgelerinde görev yapıp ülkelerine dönen insani yardım çalışanları virüsün kıtalar arası taşınma riskini artırdı. Bölgede çalışan Amerikalı Dr. Peter Stafford'ın testinin pozitif çıkması ve tedavi için Almanya'ya nakledilmesi üzerine ABD, havalimanlarındaki sağlık taramalarını en üst seviyeye çıkardı.

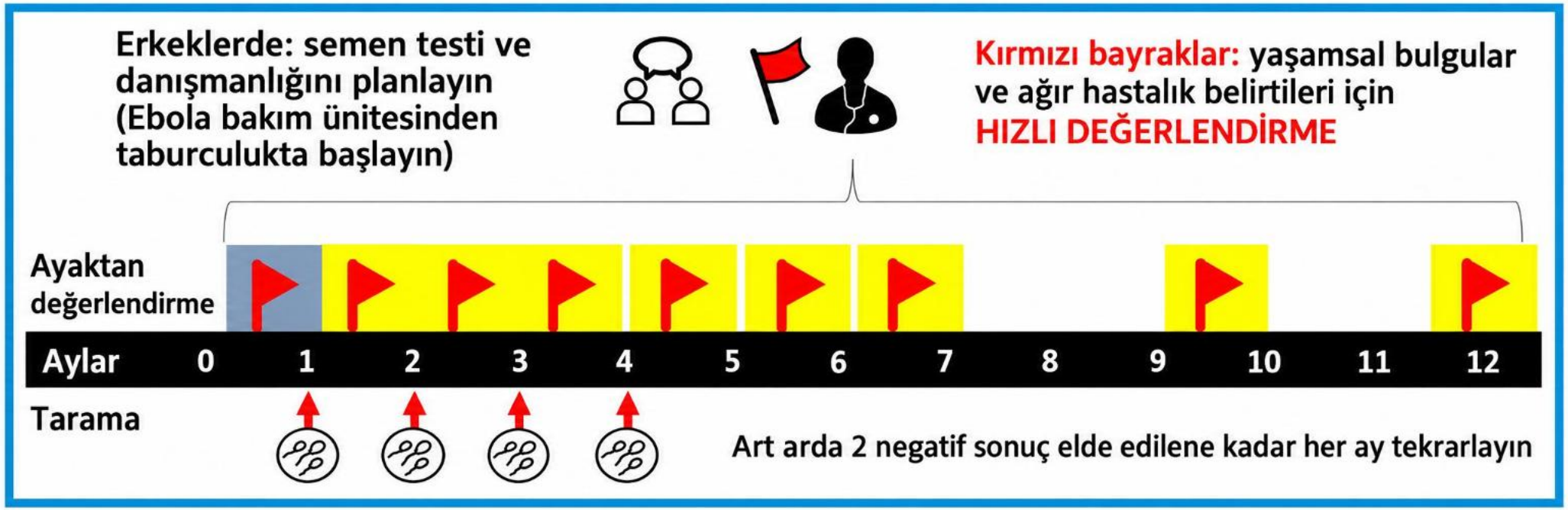
Seyahat Dönüşü Öneriler

- 3 Kasım
ne olurs
uçuşa b
hareket
Cumhur
zorunda
- **Kongo D**
ve ABD
içinde K
yolcular
verilme
- Bu yolcu
sonra er
kalmala





https://www.cdc.gov/ebola/situation-summary/returning-travelers.html



- DSÖ, Ebola virüsü hastalığından kurtulan erkek hastaların, semptomların başlangıcından itibaren 12 ay boyunca veya semenlerinde Ebola virüsü için iki kez negatif sonuç çıkana kadar daha güvenli seks ve hijyen uygulamaları yapmalarını öneriyor.

Ebola ve emzirme

- 2000 yılında Uganda'daki Sudan ebolavirüsü salgınında, virüs kanda saptanmadığı dönemde anne sütünde saptandı.

- Enfekte anneler tarafından emzirilen iki çocuk hastalık nedeniyle yaşamını yitirdi.

Rehber önerisi

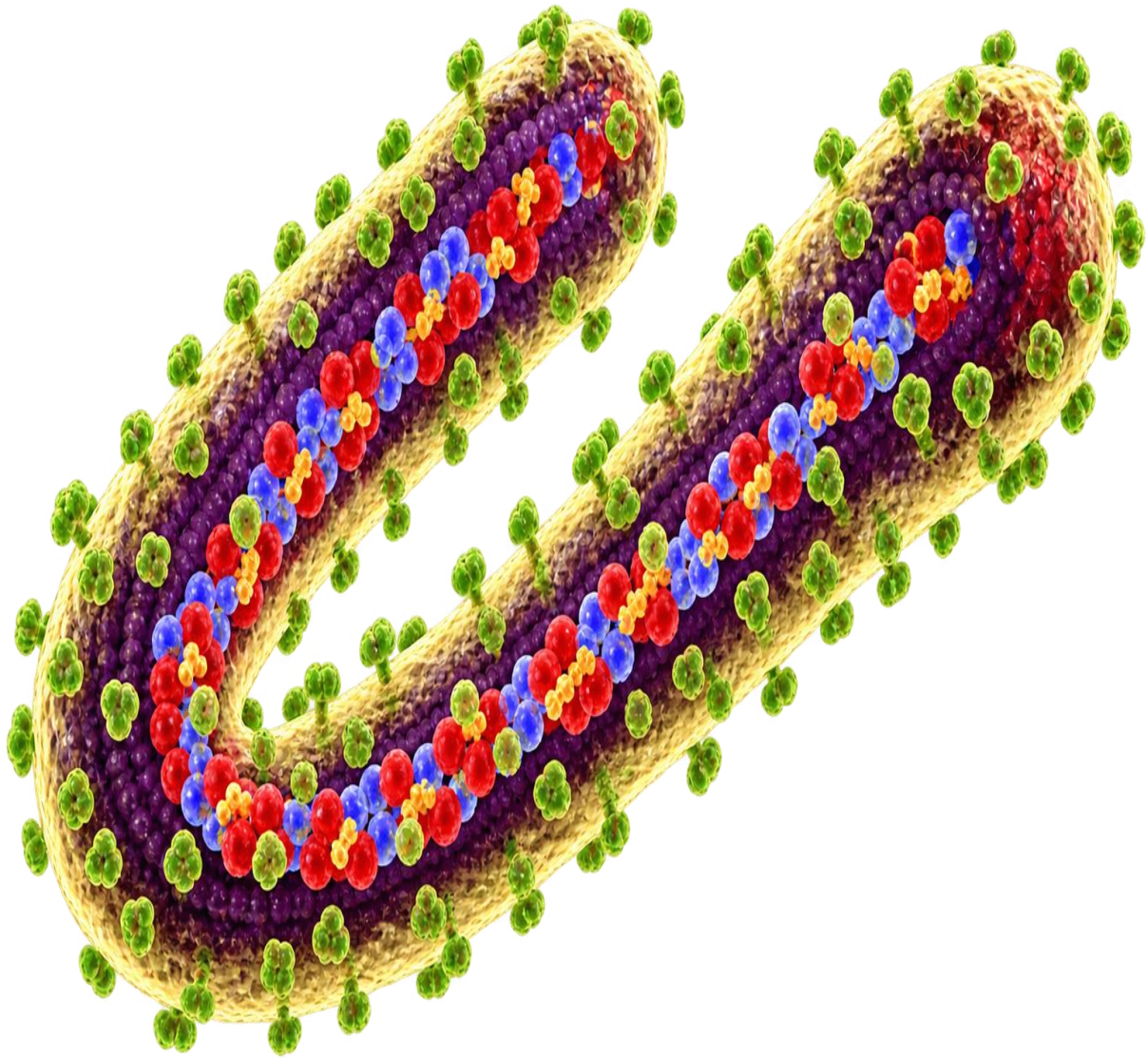
Ebola virüs hastalığından iyileşen ve emzirmeye devam etmek isteyen kadınlarda, anne sütünde **en az 24 saat** arayla alınan **iki ardışık negatif RNA sonucu** elde edilene kadar emzirmeye ara verilmesi önerilir.

- Bausch DG, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. J Infect Dis. 2007;196(Suppl 2)
- Sissoko D, et al. Ebola Virus Persistence in Breast Milk After No Reported Illness: A Likely Source of Virus Transmission From Mother to Child. Clin Infect Dis. 2017;64(4):513–516.

Taburculuk

- DSÖ, artık belirti ve semptomları olmayan kişilerin, **en az 48 saat arayla tam kanda iki negatif PCR testi** varsa taburcu edilebileceğini önermekte
- RT-PCR negatif olsa bile birkaç ay boyunca çeşitli vücut sıvılarında (örneğin, idrar, semen) varlığını sürdürdüğü için kişisel koruyucu önlemlere ve cinsel korunmaya devam edilmesi
- İlk hastalık iyileştikten haftalar veya aylar sonra klinik sekellerin (**eklem ağrıları**, **üveit, menenjit**) gelişebileceği bildirilmeli
- **Üveit ve menenjit, Ebola hastalığının tekrarladığını** düşündürür.

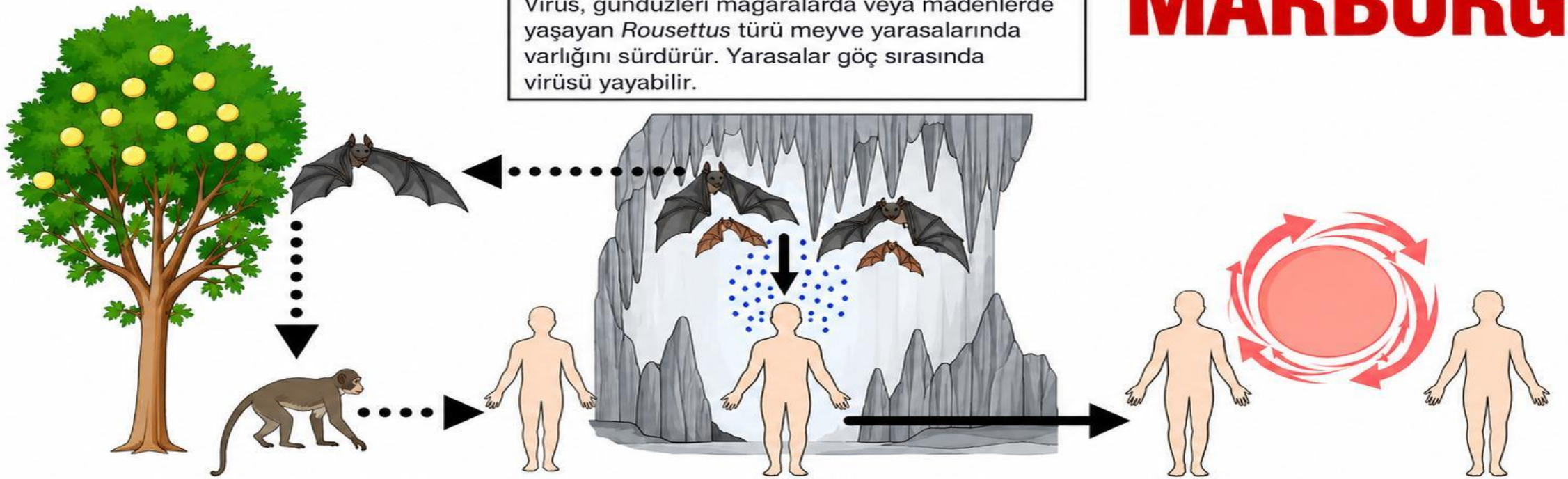
MARBURG VİRÜSÜ



MARBURG

1. Virüs rezervuarı: Meyve yarasaları

Virüs, gündüzleri mağaralarda veya madenlerde yaşayan *Rousettus* türü meyve yarasalarında varlığını sürdürür. Yarasalar göç sırasında virüsü yayabilir.



Primatlarda epizootik

- *Rousettus* türü yarasalar geceleri tropikal ormanlardaki meyvelerle beslenmek için mağaralardan çıkar.
- Virüs, özellikle primatlar olmak üzere diğer yaban hayvanlarına bulaşabilir.
- İnsanlar, enfekte primatlar veya diğer yaban hayvanlarının taşınması veya teması yoluyla enfekte olabilir.

2. İnsanda primer enfeksiyon

- Marburg enfeksiyonunun çoğu birincil vaka (indeks olgu), enfekte yarasaların yaşadığı mağara veya madenlerde uzun süre kalındıktan sonra ortaya çıkmıştır.
- Bulaş, yarasalara doğrudan veya dolaylı temasla ya da hava yolu ile olabilir.

3. Sekonder bulaş

- İnsandan insana bulaş, enfekte kişilerin kanı, sekresyonları, organları veya diğer vücut sıvılarıyla doğrudan temas yoluyla gerçekleşir.
- Özellikle enfekte hastaların bakımı sırasında veya cenazelerin taşınması ve defin işlemleri sırasında bulaş riski yüksektir.

Marburg Virüs Hastalığının Tarihçesi

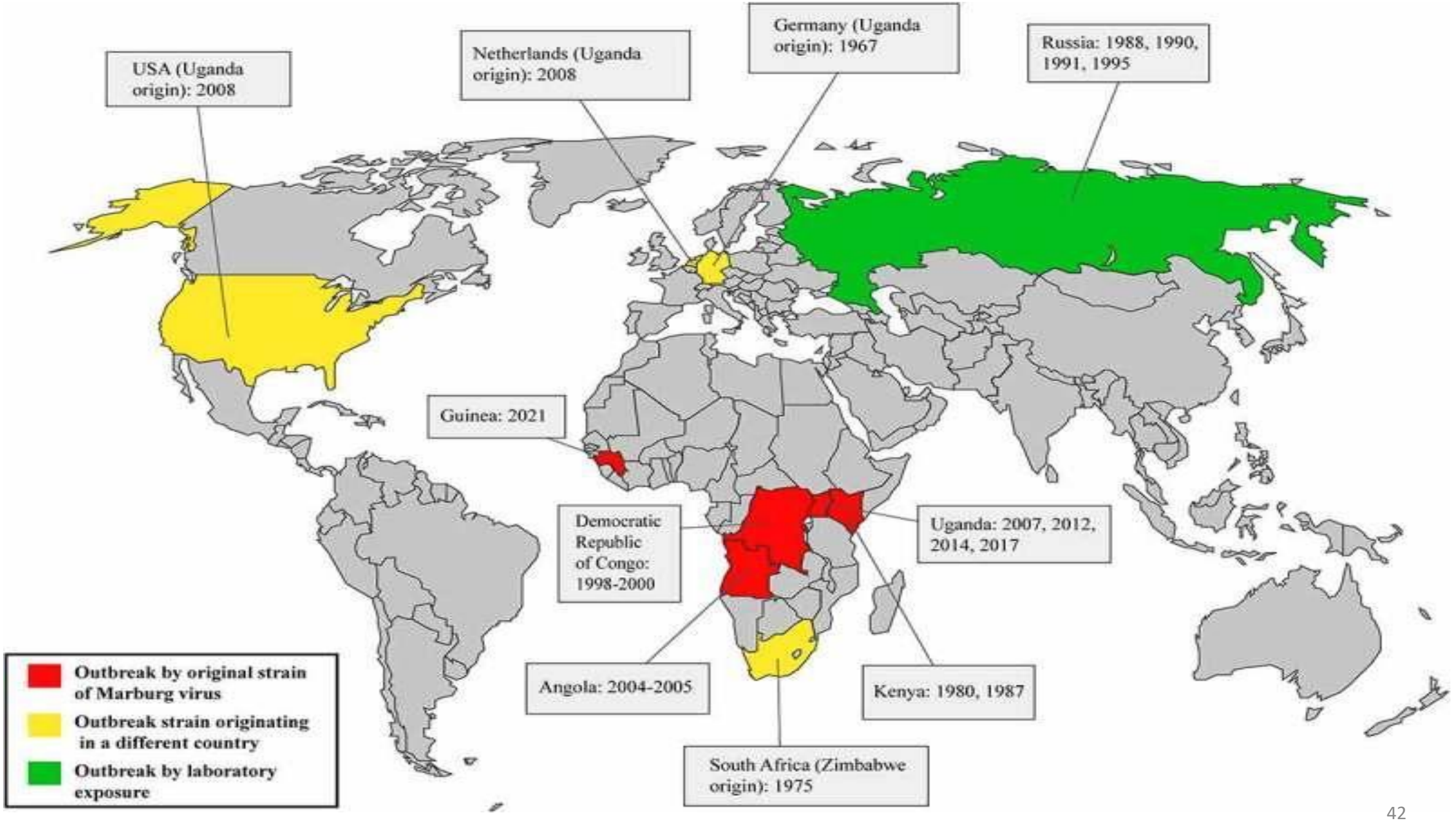
- 1967 yılında **Marburg virüs hastalığı** ilk kez Marburg, Frankfurt ve Belgrad şehrinde tanımlandı.
- Salgın, Uganda'dan ithal edilen Afrika yeşil maymunlarıyla temas eden laboratuvar çalışanlarında ortaya çıktı.
- İlk salgında 31 kişi enfekte oldu, 7 kişi hayatını kaybetti.
- Bu salgın sonucunda etken tanımlandı ve Marburg virüsü olarak adlandırıldı.



G A Martini, Marburg virus disease, *Postgraduate Medical Journal*, Volume 49, Issue 574, August 1973, Pages 542–546.

Marburg virüsü hastalığının başlıca salgınlarının kronolojisi

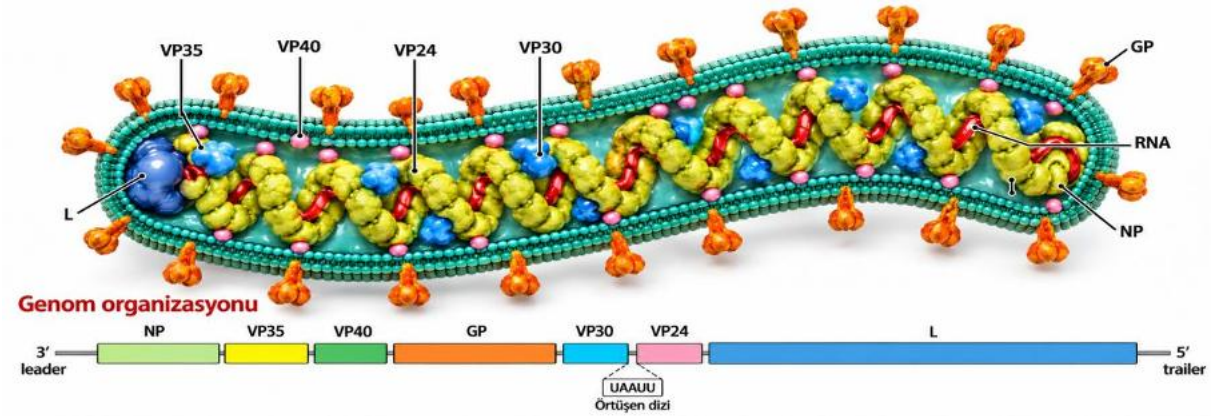
Yıl	Ülke	Vakalar	Ölümler	Vaka ölüm oranı
2024	Ruanda	66	15	%23
2023	Tanzanya	9	6	%67
2023	Ekvator Ginesi	40	35	%88
2022	Gana	3	2	%67
2021	Gine	1	1	%100
2017	Uganda	3	3	%100
2014	Uganda	1	1	%100
2012	Uganda	15	4	%27
2008	Hollanda (Uganda kaynaklı)	1	1	%100
2008	Amerika Birleşik Devletleri (Uganda kaynaklı)	1	0	%0
2007	Uganda	4	2	%50
2005	Angola	374	329	%88
1998–2000	Demokratik Kongo Cumhuriyeti	154	128	%83
1987	Kenya	1	1	%100
1980	Kenya	2	1	%50
1975	Güney Afrika	3	1	%33
1967	Yugoslavya	2	0	%0


USA (Uganda origin): 2008
Netherlands (Uganda origin): 2008
Germany (Uganda origin): 1967
Russia: 1988, 1990, 1991, 1995
Guinea: 2021
Democratic Republic of Congo: 1998-2000
Uganda: 2007, 2012, 2014, 2017
Angola: 2004-2005
Kenya: 1980, 1987
South Africa (Zimbabwe origin): 1975
Outbreak by original strain of Marburg virus
Outbreak strain originating in a different country
Outbreak by laboratory exposure

Marburg Virüsü

- *Orthomarburgvirus marburgense* türüne ait **Marburg virüsü (MARV)** ve **Ravn virüsü (RAVV),** Marburg virüs hastalığının etkenleridir.

- Her iki virüs de Orthoebolavirus cinsinin ait olduğu Filoviridae ailesinin bir üyesidir.

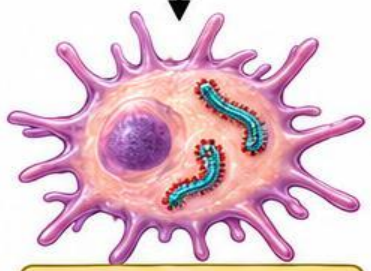


Marburg virüsünün virion yapısı ve genom organizasyonu

Marburg virüsü enfeksiyonunun patogenezi



Marburg virüsü



Enfekte dendritik hücreler

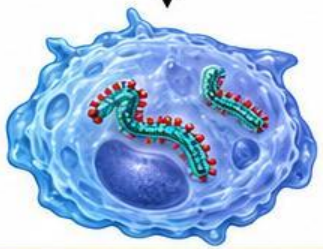
T lenfosit aktivasyonunda yetersizlik

T lenfositi

Lenfosit apoptozu

İmmün baskılanma ve sitokin/kemokin fırtınası

Şok ve çoklu organ hasarı



Enfekte monositler/makrofajlar

Kontrolsüz aktivasyon



Sitokinler ve kemokinler

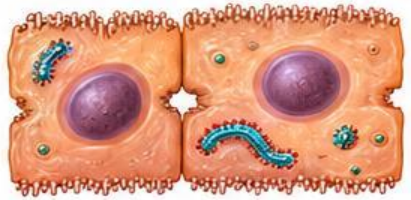


Endotel hücreleri

Artmış damar geçirgenliği

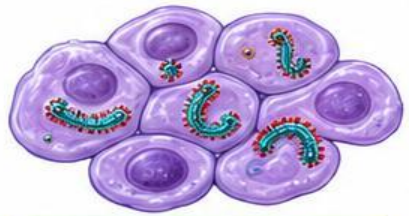
Koagülopati (örn. DİK)

Sistemik viral yayılım



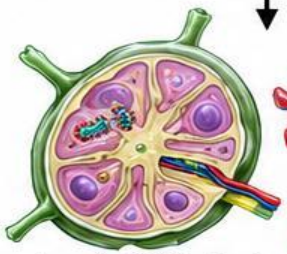
Enfekte parankim hücreleri

Koagülasyon faktörlerinde azalma



Enfekte adrenal korteks hücreleri

Metabolik bozukluk ve kan basıncı düzenlenmesinde bozulma



Lenf düğümleri



Dalak

Enfekte lenfoid dokular

Lenfoid doku nekrozu ve adaptif immün yanıt bozukluğu

Şok ve lenfoid organ hasarı

Kanama

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon.

Marburg Hastalığı Klinik

- Kuluçka süresi **2 ila 21 gün**
- Yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı ,kas ağrıları ,şiddetli sulu ishal, karın ağrısı ve krampları, mide bulantısı ve kusma döküntü gelişebilir.
- Hastalığın 5. gününden itibaren hemorajik belirtiler gelişebilir.
- Hastalık ilerledikçe karaciğer yetmezliği, deliryum, şok, kanama ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu
- Ölümcül vakalarda ölüm çoğunlukla semptomların başlamasından sonraki **8 ila 9 gün** içinde gerçekleşir ve genellikle öncesinde şiddetli kan kaybı ve şok görülür.
- Hastalığın vaka ölüm oranı **%24-88** arasındadır.

Tanı

- Biyo güvenlik düzeyi 4 olan laboratuvar -Hücre kültüründe virüs izolasyon testleri
- ELISA
- Antijen testleri
- RT-PCR tabanlı testler
- Hızlı tanı testleri araştırma aşamasında

Tedavi

Destek tedavisi, Ebola'ya benzer

- Vital bulguların takibi-desteklenmesi
- Sıvı ve elektrolit tedavisi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu

Araştırılan tedaviler

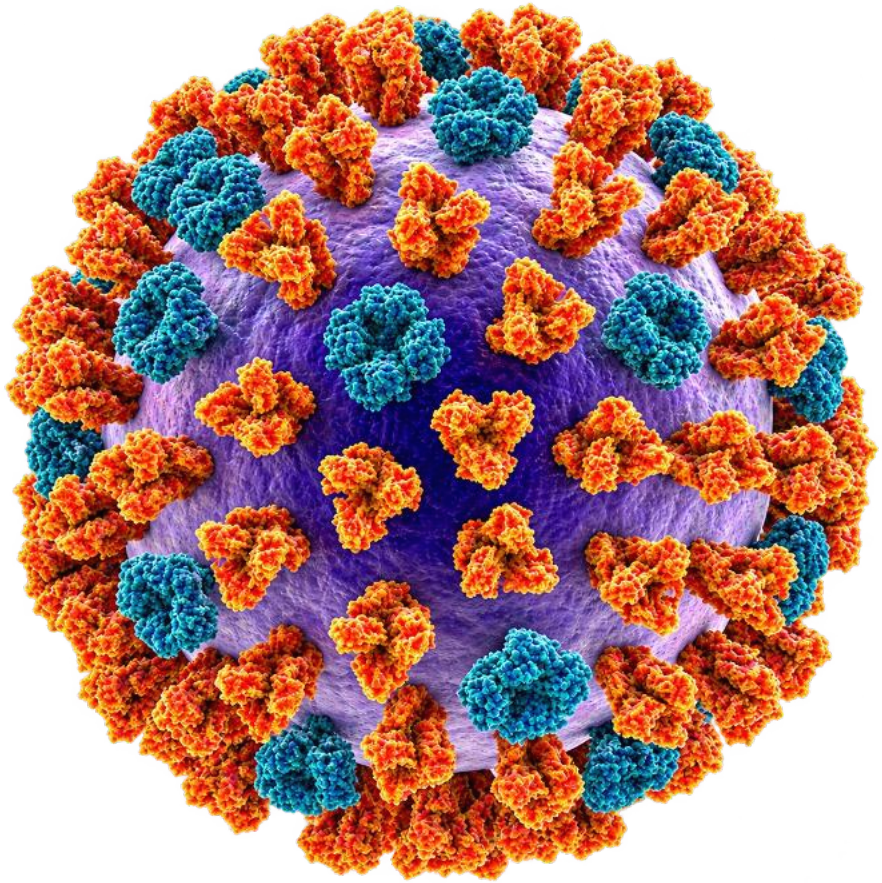
- Monoklonal antikorlar
- Antiviral ilaçlar **Galidesivir, Obeldesivir** (makaklarda araştırılıyor)
- Monoklonal antikor ve Remdesivir kombinasyonu
- Aşı yok
  - Çalışmalar sürüyor
  - Ebola virüsü hastalığını önlemek için kullanılanlar Marburg virüsüne karşı hiçbir fayda sağlamaz.

Marburg virüsü tedavisinin primat modellerinde değerlendirilmesi

Tedavi türleri	Hayvan modelleri	Kullanılan bileşikler	MARV Suşu	Enfeksiyondan sonraki ilk doz	Doz	Doz sayıları	Hayatta kalma oranı
Antikor bazlı tedavi	Rhesus makak	MR191-N	Angola	4 gün 5 gün	50 mg/kg	2 2	%100 %80
	Rhesus makak	Saflaştırılmış immünoglobulin G	Ravn Ci67	5 gün 15-30 dakika	100 mg/kg	2 3	%100 %100
Antiviral tedavi	Siyanomolg makak	BCX4430	Musoke	2 gün 1 ssat 1 gün 2 gün	15 mg/kg	30 28 26	%100 %83 %100
	Rhesus makak	siRNA NP	Angola	1-4 gün 5 gün	0,5 mg/kg	7 7	%100 %50
			Ravn	3 gün 6 gün	0,5 mg/kg	7 7	%100 %100
	Rhesus makak	PMOplus (havuz)	Musoke	30-60 dakika	40 mg/kg	14	%100
	Siyanomolg makak	PMOplus (NP)	Musoke	1 gün 2 gün 4 gün	15 mg/kg	14 14 14	%83 %100 %83
	Siyanomolg makak	GS-5734	Angola	4 veya 5 gün	10 mg/kg yükleme dozu, ardından 5 mg/kg	12	%83
Maruziyet sonrası aşılar	Rhesus makak	rVSV-MARV	Musoke	5 gün	5 mg/kg	12	%50
	Rhesus makak	rVSV-MARV	Musoke	20-30 dakika	10^7 PFU	1	%100
Maruz kalma öncesi aşılar	Siyanomolg makak	rVSV-MARV	Musoke	1 gün	2×10^7 PFU	1	%83
	Siyanomolg makak	rVSV-MARV	Musoke, Popp	2 gün	10^7 PFU	1	%100
	Siyanomolg makak	rVSV-MARV	Musoke, Angola, Ravn	-	2×10^7 PFU	1	%100
	Siyanomolg makak	rVSV-MARV	Angola	-	2×10^7 PFU	1	%100
	Siyanomolg makak	rVSV-ZEBOV + rVSV-SEBOV + rVSV-MARV	Musoke	-	10^7 PFU	1	%100
	Siyanomolg makak	VLP'ler + QS-21 adjuvan	Musoke, Ci67, Ravn	-	1 mg VLP'ler + 0,1 ml QS-21	3	%100
	Siyanomolg makak	VLP'ler + adjuvan	Musoke	-	3 mg VLP + 0,1 mg QS-21 veya 0,5 mg/kg poliI:C	3	%100
	Siyanomolg makak	DNA MARV GP	Musoke	-	20 µg	3	%67
	Siyanomolg makak	DNA MARV GP	Angola	-	4 mg	4	%100
	Siyanomolg makak	DNA MARV GP + DNA RAVV GP + DNAEBOV GP + DNASUDV GP	Musoke	-	500 µg tekil veya 2 mg toplam	3	%100
	Siyanomolg makak	DNA MARV GP + rAd5 MARV GP	Angola	-	4 mg DNA GP + 10^{11} PU rAd5 GP	4	%100
	Siyanomolg makak	VRP-MARV GP w/veya NP	Musoke	-	$10 + 10^6$ FFU	3	%67- 100
	Siyanomolg makak	CAdVax-panFilo	Musoke, Ci67, Ravn	-	4×10^{10} PFU	2	%100
	Siyanomolg makak	rAd5 MARV GP	Angola	-	10^{11} PU	1	%100
İnterferonlar	Rhesus makak	MARV devre dışı bırakıldı	Popp	-	7 µg	2	%50
	Rhesus makak	cNAR2	Angola	10 dakika	30 µg/kg	15	%17
	Rhesus makak	IFNβ	Musoke	1 saat	35 µg/kg	15	%33

Abir, Mehedy Hasan et al. “Pathogenicity and virulence of Marburg virus.” Virulence vol. 13,1 (2022): 609-633.

LASSA ATEŞİ



LASSA ATEŞİ – GENEL BİLGİLER

- Lassa ateşi, Lassa virüsünün neden olduğu akut viral kanamalı ateştir.
- Kuluçka süresi genellikle **2–21** gündür.
- Enfeksiyonların yaklaşık **%80'i hafif seyirli veya asemptomatiktir**.
- Ağır olgularda çoklu organ tutulumu, kanama ve şok gelişebilir.
- .

NASIL BULAŞIR?



- Temel rezervuar **Mastomys** cinsi kemirgenlerdir.
- Kemirgen idrarı veya dışkısıyla kontamine gıda ve yüzeylerden
- Kontamine partiküllerin solunması ve enfekte materyalle temas
- Enfekte hastanın kanı ve vücut sıvılarıyla doğrudan temas sonucu insandan insana bulaş mümkündür.
- Sağlık hizmetlerinde uygun olmayan enfeksiyon kontrolü nozokomiyal bulaşa neden olabilir.

- Genel ölüm oranı **%1**'dir. Lassa ateşinin ağır vakaları nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda gözlemlenen ölüm oranı ise **%15**'tir.

Evre	Süre	Belirtiler	Açıklama
Kuluçka dönemi	2–21 gün	Genellikle belirtisiz	Virüs çoğalır; dışarıdan gözlenebilir bulgu yoktur.
Erken evre	1–6. günler	Ateş, boğaz ağrısı, kas ağrıları, göğüs ağrısı, kusma, ishal	Sıtma veya tifoya benzer; tanısal karışıklık sıktır.
Ağır hastalığa ilerleme	7–14. günler	Yüzde şişlik, mukozal kanama, plevral/perikardiyal efüzyon, hipotansiyon, solunum sıkıntısı	Sistemik tutulum ve vasküler kaçağı gösterir.
Nörolojik evre	İleri dönem (≥10. gün)	Konfüzyon, nöbetler, ensefalopati	Çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir.
Komplikasyonlar	Değişken	İşitme kaybı (sağ kalanların %30'una kadar), miyokardit, kronik yorgunluk, spontan düşük (gebelikte)	İşitme kaybı kalıcı olabilir; gebeler çok yüksek risk altındadır.
Olgu ölüm riski	Ağır olgular	Hastaneye yatırılanlarda %15–20	Geç başvuranlarda ve gebelerde daha yüksektir.
İyileşme dönemi	2–3 hafta sonra	Güçsüzlük, yorgunluk, baş dönmesi, depresyon	İyileşme uzundur; bazı bireylerde odyolojik veya psikolojik izlem gerekebilir.

Yöntem	Tür	Örnek	Sonuçlanma süresi	Avantajlar	Kısıtlılıklar
Ters transkripsiyon PCR (RT-PCR)	Moleküler	Kan veya doku	Birkaç saat	Yüksek duyarlılık ve özgüllük; erken saptama	Özel laboratuvar ve eğitimli personel gerektirir
ELISA (IgM, IgG, antijen)	Serolojik	Serum veya plazma	1–2 gün	Akut ve retrospektif tanıda yararlıdır	Erken evrelerde duyarlılığı sınırlıdır
Virüs izolasyonu	Kültür (kesin tanı)	Kan veya doku	Birkaç gün	Doğrulayıcıdır; araştırmalarda referans standarttır	Biyogüvenlik düzeyi 4 laboratuvar gerektirir; yüksek biyogüvenlik riski
Yeni nesil dizileme	Genomik sürveyans	Kan veya doku	Değişken	Evrimi ve suş çeşitliliğini izler	Maliyetlidir ve ileri teknoloji gerektirir
Hızlı tanı testleri	İmmünokromatografi	Kan	15–30 dakika	Hızlıdır; uzak bölgelerde kullanıma uygundur	Geliştirme ve doğrulama çalışmaları sürmektedir
Destekleyici laboratuvar göstergeleri	Klinik biyokimya	Kan, idrar	Birkaç saat	Tanıyı düşündürür (örn. AST yüksekliği, trombositopeni)	Kesin tanı sağlamaz; yalnızca destekleyicidir

Tedavi

- Özellikle belirtilerin başlangıcından sonraki ilk 6 gün içinde başlanan erken tedavi, mortaliteyi önemli ölçüde azaltır
- ***Ribavirin,*** başlıca antiviral tedavi seçeneği olmaya devam etmekle birlikte etkinliği tedaviye başlama zamanına bağlıdır ve geç başlandığında azalır.
- Son gelişmeler arasında **favipiravir** ve umut vadeden **monoklonal antikor** tedavileri yer almaktadır.
- Bu yaklaşımlar, preklinik çalışmalarda hastalığın ileri evrelerinde bile belirgin koruyucu etkinlik göstermiştir.
- Tedavi sonuçlarını daha da iyileştirmek amacıyla kombinasyon tedavileri araştırılmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

- Ateş, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve kas ağrıları görülebilir.
- Bulantı, kusma, ishal, göğüs ve karın ağrısı gelişebilir.
- Ağır olgularda yüzde ödem, solunum sıkıntısı, kanama ve bilinç değişikliği görülebilir.
- İşitme kaybı önemli bir komplikasyondur.

NASIL KORUNABİLİRİZ?

- Kemirgenlerin evlere ve gıda depolarına erişimi engellenmelidir.
- Gıdalar kapalı kaplarda saklanmalı, yiyecekler uygun şekilde pişirilmelidir.
- El hijyeni ve çevresel temizlik sağlanmalıdır.
- Hasta ve vücut sıvılarıyla korunmasız temastan kaçınılmalıdır.
- Şüpheli hastalarda uygun izolasyon ve kişisel koruyucu ekipman uygulanmalıdır.

VİRAL KANAMALI ATEŞLER KARŞILAŞTIRMA

Özellik	Ebola	Marburg	Lassa
Virüs ailesi	Filoviridae	Filoviridae	Arenaviridae
Genom	Tek iplikli, negatif polariteli RNA	Tek iplikli, negatif polariteli RNA	İki segmentli, ambisens RNA
Doğal rezervuar	Meyve yarasaları (olası)	Mısır meyve yarasası	Mastomys kemirgenleri
Coğrafi dağılım	Orta ve Batı Afrika	Doğu ve Orta Afrika	Batı Afrika
Bulaş yolu	Enfekte vücut sıvılarıyla temas	Enfekte vücut sıvılarıyla temas	Kemirgen çıkartıları, vücut sıvıları
Kuluçka süresi	2–21 gün	2–21 gün	2–21 gün
Başlangıç	Ani ateş, miyalji, halsizlik	Ani ateş, şiddetli baş ağrısı	Genellikle sinsi başlangıç
Öne çıkan klinik bulgu	Gastrointestinal semptomlar, şok	Ağır gastrointestinal bulgular, şok	Farenjit, retrosternal ağrı, yüz ödemi
Kanama	Ağır olgularda	Ağır olgularda	Daha seyrek
Önemli komplikasyon	Çoklu organ yetmezliği	Çoklu organ yetmezliği	Sensörinöral işitme kaybı
Olgu ölüm oranı	%25–90	%24–88	Genel olarak yaklaşık %1; hastaneye yatırılan ağır olgularda ≥%15
Özgül tedavi	Zaire ebolavirüsü için monoklonal antikorlar	Onaylı özgül antiviral yok	Erken ribavirin kullanılabilir; etkinlik kanıtı sınırlı
Aşı	Zaire ebolavirüsüne karşı Ervebo	Ruhsatlı aşı yok	Ruhsatlı aşı yok

Sonuç olarak

- Küreselleşme nedeniyle dünyanın herhangi bir yerindeki salgın hepimizi etkiliyor
- Salgının ortaya çıktığı bölgenin özellikleri (sosyal, kültürel, coğrafi, ekonomik,…)dikkate alınarak hem bölgesel hem de uluslararası işbirliği önemli
- Salgınlar kanıta dayalı protokoller geliştirmek ve test etmek için benzersiz bir fırsat
- Önceki salgınlardan öğrendiklerimiz gelecekte binlerce hayat kurtarabilir



Teşekkür ederim