

BÖLÜM 10

EBOLA VİRÜSÜ HASTALIĞI

Oğuz EVLİCE¹

GİRİŞ

Ebola virüs (EBOV), Filoviridae ailesinin en iyi bilinen ve en kapsamlı şekilde incelenen üyesidir. Filoviridae ailesinin virolojik taksonomisi 1982 yılında tanımlanmış ve daha sonra değişiklikleri karşılamak için düzenli olarak değiştirilmiştir. Filovirüslerin tarihi büyük ölçüde salgınlarla şekillenmiştir. Marburg virüsü (MARV) 1967 yılında keşfedilen ilk filovirüstür. EBOV ve Sudan virüsü (SUDV) 1976 yılında sırasıyla Demokratik Kongo Cumhuriyeti (DRC) ve Güney Sudan'da birlikte keşfedilmiştir (1,2).

Ebola virüsü hastalığı (EBOVH) EBOV'un neden olduğu bir klinik tablodur. Hastalık ilk olarak 1976 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki Ebola Nehri yakınlarında tanımlanmıştır. Bu ilk salgından 284 kişi etkilenmiş olup mortalite oranı %53'tür. Batı Afrika'da 2013 ve 2016 yılları arasında bir salgın sonrası İngiltere, İspanya ve Amerika gibi ülkelerde de görülmüş ve tüm dünyanın dikkatini çekmiştir (2,3).

EBOV; linear, segmentsiz, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Keşfedildiği bölgeye göre isimlendirilen altı türü tanımlanmış olup insanlarda tanımlanan dört tür Zaire EBOV, Sudan EBOV, Bundibugyo EBOV ve Tai Forest EBOV'dur. Reston EBOV ve Bombali EBOV ise insanlarda tanımlayan diğer iki türdür. (Tablo 1). Bundibugyo, Zaire ve Sudan alt türleri Afrika'da salgınlara neden olmuş, Zaire EBOV 2014-2016 yılları arasında Batı Afrika'da büyük bir epidemiyi dikkatleri üzerine çekmiştir (3,4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, oguzevlice@hotmail.com

Tablo 1: Ebola virüslerin Sınıflandırılması

Cins	Tür	Virüs	Ülke	Orjin	İzolasyon
Ebola virüs	Bundibugyo ebola virus	Bundibugyo virus (BDBV)	DKC, Uganda	İnsan	Evet
	Sudan ebola-virus	Sudan virus (SUDV)	DKC, Güney Sudan	İnsan	Evet
	Tai Forest ebolavirus	Tai Forest virus (TAFV)	Ivory Kıyıları	İnsan	Evet
	Zaire ebola-virus	Ebola virus (EBOV)	DKC, Gabon, Gine, Liberia, Sierra Leone	İnsan	Evet

VİROLOJİK ÖZELLİKLER

Filovirüsler, zarflı, segmentsiz, negatif polariteli RNA virüsleridir. Genomik RNA, nükleo protein tarafından kapsülendir ve polimeraz L, polimeraz kofaktör virion proteini (VP) 35 ve transkripsiyon aktivatörü VP30 ile birlikte replikaz ve transkriptaz işlevine sahip nükleokapsidi oluşturur. Bu yapı, nükleokapsidle ilişkili VP24 ile etkileşime girer ve matris proteini VP40 ile çevrelenir. Viral spike, trimerik transmembran glikoproteini tarafından oluşturulur ve viral girişe aracılık eder; aynı zamanda kona bağışıklık yanıtının en önemli hedeflerinden biridir (3-5).

Filovirüsler hedef hücrelerinin sitoplazmasında çoğalır. Viral partiküller, C tipi lectinler gibi glikoproteinler aracılığıyla hücre yüzeyine tutunur ve hücre alımı büyük ölçüde makropinositoz yoluyla gerçekleşir. Daha sonra endozomdaki sistein proteazlar Niemann – Pick C1 reseptörüne bağlanarak membran füzyonunu başlatır. Böylece genomun sitozole salınımı gerçekleşir (4,5).

Filovirüsler hakkındaki bilgiler büyük ölçüde EBOV ve Marburg virüs (MARV) çalışmalarına dayanmaktadır, ancak tüm filovirüslerin genomik yapısı – interferon antagonistik özelliği ve RNA düzenlemesi gibi bazı farklılıklar dışında – benzer özellikler göstermektedir. Yıllar içinde, EBOV ve MARV için biyogüvenlik seviyesi 1 ve 2 olan laboratuvarlarda güvenle kullanılabilir yaşam döngüsü modelleme sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemler filovirüs replikasyonunun anlaşılmasında etkili olmuştur ve geliştirilecek tedaviler için de yol gösterici olmaktadır (4-6).

EPİDEMİYOLOJİVE BULAŞMA YOLLARI

Filovirüslerin yarasalarda bulunan ve zaman zaman insanlara ve diğer memelilere yayılan zoonotik patojenler olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda yarasa türünün EBOV barındırdığı düşünülmektedir, ancak viral izolasyon henüz tamamlanamamıştır (7,8).

Bilim insanları insanlara Ebola virüsünün ilk olarak meyve yarasası ya da insan olmayan primat gibi infekte bir hayvanla temas yoluyla bulaştığını düşünmektedir.

Virüs aşağıdaki şekillerde yayılır gösterebilmektedir.

- EBOVH'ye yakalanmış veya bu hastalıktan ölmüş bir kişinin kanı veya vücut sıvıları ile bütünlüğü bozulmuş deri ve mukozalar yoluyla temas ile (idrar, tükürük, ter, dışkı, kusmuk, anne sütü, amniyotik sıvı ve meni).
- EBOVH tanısı alan ya da EBOVH nedeniyle ölen bir kişinin vücut sıvılarıyla kirlenmiş nesnelere (giysiler, yatak takımları, iğneler ve tıbbi ekipman gibi).
- İnfekte meyve yarasaları veya maymunlar gibi primatlarla temas
- İyileşmiş bir erkekten cinsel yolla
- EBOVH geçirmiş bir kadından alınan vajinal sıvılarla cinsel ilişki veya diğer temaslar yoluyla yayılabileceğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.
- Vahşi hayvanların kan ve vücut sekresyonlarıyla temas ve etlerinin iyi pişirilmeden tüketilmesi

Endemik bölgelerde EBOV vahşi hayvan etinin veya infekte vahşi hayvanların etinin işlenmesi ve tüketilmesi yoluyla yayılabileceği düşünülmektedir. Sivrisineklerle ya da kenelerle virüsünü bulaştırabileceğine dair bir kanıt yoktur (7-9).

PATOGENEZ

Hastalık, virüsün direk etkisi ve enfeksiyona verilen konak yanıtına bağlı olarak ortaya çıkar. Viral replikasyon hücre içi inklüzyon cisimleri oluşumuna ve sonrasında hücre lizisine neden olur. Karaciğerde ortaya çıkan nekroz alanları sonucu karaciğer enzimleri yükselir, myozite bağlı kas eklem ağrıları görülebilir ve kreatin kinaz yüksekliği ortaya çıkar (10,11).

İnfekte olan makrofaj ve dentritik hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler sonucunda konak yanıtı ortaya çıkar. Proinflamatuvar mediatörler endotel hücre disfonksiyonuna neden olur, sonrasında vasküler geçirgenlik artışı ve sıvı ekstrasvazasyonu ortaya çıkar. Mikrovasküler düzeyde ortaya çıkan bozukluklar ve bulantı kusma sonrası ortaya çıkan sıvı kaybı, hipovolemi hipoperfüzyon ve multiorgan yetmezliğine neden olur (10-12).

2013-2016 EBOV salgını sırasında, hayatta kalanlarda kas-iskelet sistemi ağrısı, baş ağrısı, ensefalit ve oküler semptomlar görülmüş ve bunlar post-Ebola sendromu olarak adlandırılmıştır. Filovirüsler, tarihsel olarak hayatta kalan hastalarda anne sütü ve meni de dahil olmak üzere birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Semendeki kalıcılık ve hastalığın başlangıcından beşyüz sonra bile tespit edilebilmesi ciddi bir endişe kaynağı olsa da hastalığın başlangıcından bu kadar uzun süre sonra bulaşma çok nadirdir ve etkileri belirsizdir(14-16).

EBOLA VİRÜSÜ HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastalığın adı Ebola Kanamalı Ateşi yerine Ebola Virüsü Hastalığı olarak değiştirilmiştir. Hastalığın inkübasyon periyodu genellikle 5-9 gün olup virüsün alt tipine, maruz kalınan virüs yüküne bağlı olarak 1-21 gün arasında değişiklik gösterebilir. Erken semptomları ateş, halsizlik, myalji gibi nonspesifik semptomlardır. Birkaç gün içinde hastaların çoğunda iştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar başlamaktadır. Günlük sıvı kaybı on litreye kadar çıkabilmektedir. Baş ağrısı, konjunktivalarda kızarıklık, karın ağrısı, eklem ağrıları ve makülopapuler dökünü diğer yaygın görülen semptomlardır. Kanama bozuklukları, hastaların yarısından azında görülür ve dişeti kanaması, subkonjunktival hemoraji, gastrointestinal kanama ya da hemoptizi olarak kendini gösterir. Zaire ve Sudan EVOH için klinik bulgular benzer olup ateş ve sonrasında kusma, diyare, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ve kanamalarla seyredir. Göğüs ağrısı ve öksürük Sudan alt tipinde daha sık görülür. Mortalite oranlarıysa Zairevirüs için %88 iken Sudan virüs için %53'tür (17-19).

2013'te Batı Afrika'da görülen salgında ise şiddetli seyreden olgularda ağır gastroenterit, dehidratasyon, sepsis, çoklu organ yetmezlikler ve şok görülmüştür. Kanama sık görülen bir bulgu olmamıştır(20-22). Viral yük önemli bir prognostik faktördür. Hayatta kalan hastalarda ortalama viral yük seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür (22-24). Hastalığın seyrinde konağın immun cevabı da önemli bir rol oynamaktadır. Erken antikor yanıtı ve lenfosit depleksiyonunun azalması ve etkili viral klirens sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Ateş sebebi olabilecek Lassa, Marburg, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi kanamalı ateşlerle birlikte tifo, şigeloz, riketsiyoz, borelyoz, leptospiroz, akut viral hepatitler ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (22-24).

TANI

EBOVH enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, hasta yönetimi ve salgın müdahalesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, kaynakların yetersiz

olduğu ülkelerde yüksek biyogüvenlik seviyeli test stratejileri oluşturmak son derece zordur.

EBOVH tanısında 3 ana tanı yöntemi geliştirilmiştir: (25,26)

- Anti – EBOV antikorlarını saptayan serolojik testler
- EBOV viral proteinlerini saptayan antijen testleri
- Viral RNA sekanslarını saptayan moleküler testler

Antikor ölçümüne dayanan serolojik testler iyileşme sonrasında aylarca kanda saptanabildiği için akut hastalık tanısında genellikle kullanılmamaktadır. EBOV antijenini saptayan testler ve moleküler testler akut hastalık tanısında oldukça kullanışlıdır. Bazı antijen tanı testleri EBOVH tespitinde kullanılırken, diğerleri bilinen 5 EBOV türü arasında ayırım yapabilmektedir. Moleküler testlerde yanlış pozitiflikleri en aza indirmek için iki uzak gen sekansının belirlenmesi hedeflenmektedir. Hastalığın başlangıcında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testlerinin negatif olabileceği unutulmamalı, semptomları devam eden hastalarda test tekrarlanmalıdır.

Son EBOVH salgını sırasında Dünya Sağlık Örgütü, tanı testlerindeki eksiklikleri gidermek ve ülkelerin güvenilir test seçeneklerine erişimini hızlandırmak için DSÖ tarafından oluşturulan bir acil durum kalite değerlendirme mekanizması kapsamında değerlendirilen 'RealStar Filovirus Screen RT-PCR Kit 1.0' (Altona Diagnostics GmbH) adlı bir in vitro RT-PCR tanı testi onaylamıştır.

Ayrıca basit, hasta başında uygulanabilecek antijen testleri de geliştirilmiştir(27,28).

TEDAVİ

Hastaların tedavisinde destek tedavisi ve komplikasyonların yönetimi önemlidir. Gastrointestinal kayıp, vasküler kaçak ve intravasküler koagülasyonun neden olduğu hipoperfüzyonun düzeltilmesi primer hedeftir. Oral rehidratasyon ya da intravenöz kristaloid kullanımıyla volüm replasmanı yapılması ilk müdahale olmalıdır. Baş ağrısı, miyalji ve artralji için analjezikler kullanılabilir. Stres ve anksiyete nedeniyle de psikolojik destek sağlanmalıdır (29-31).

Sağlık bakımına ilişkin kaynakları kısıtlı ülkelerde tedavide oral hidrasyon ve diğer destek tedavileriyle birlikte, sağlık çalışanları ve diğer riskli temas olasılığı bulunan kişilere yönelik enfeksiyon kontrol önlemlerine odaklanılmıştır. Eşlik edebilecek bakteriyel koinfeksiyonlar ve ateş sebebi olabilecek Lassa, Marburg, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi kanamalı ateşlerle birlikte sıtma, tifo, şigelloz, riketsiyoz, borelyoz, leptospiroz, akut viral açısından da değerlendirme yapılmalıdır (31-33).

EBOVH salgınlarının yönetimi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı ve erken bir şekilde uygulanmasını, eğitimli personelden oluşan multidisipliner ekiplerin kurulmasını, biyokontaminasyon ünitelerinin oluşturulmasını gerektirir. Hastalığın yönetiminde sahada çalışan ekibin kişisel koruyucu ekipmanları eksiksiz olarak giymesi de oldukça önemlidir(34,35).

2013 ve 2016 yılları arasında Batı Afrika'daki salgında agresif destek tedavi ve antiviral tedaviyle birlikte 2014'de %75 civarında olan vaka ölüm oranları salgının sonunda %40'lara düşmüştür. Bu oran Birleşik Krallık ve Avrupa gibi sağlık bakım olanaklarının gelişmiş olduğu ülkelere sevk edilen sağlık çalışanlarında ise bu oran %18.5 olarak bildirilmiştir(34-37).

Batı Afrika salgını sırasında, iyileşen hastaların plazması, antikor tedavileri, faviprevir gibi antiviral tedavilerin klinik denemeleri yapılmış, ancak hiçbirinin önemli bir etkinliği gösterilememiştir. Batı Afrika'daki salgın boyunca ZMapp adı verilen monoklonal antikor kokteyli, tek bir monoklonal antikor olan REGN-EB3 (Regeneron Pharmaceuticals) ve (MAb114, Ridgeback Biotherapeutics) ayrıca küçük molekülü bir antiviral ilaç olan remdesivir (Gilead Sciences) gibi birçok ilaçla çalışmalar yürütülmüştür. Özellikle, ZMapp, REGN-EB3 ve MAb114 tek başına EBOV'a karşı koruma sağlarken, stratejik olarak tasarlanmış, yeni nesil insan antikorlarıyla (MBP134, FVM04 ve CA45 gibi) elde edilen prelinik çalışmalarla EBOV ile birlikte Sudan virüs Bundibugyo virüs gibi diğer virüslere karşı da etkinliğinin gösterilmesi umut vericidir (38,39)

KORUNMA VE SALGIN YÖNETİMİ VE AŞI

Salgınlar sırasında EBOVH tanılı hastaların erken teşhisi ve izolasyonu önemlidir hastalığın kontrol altına alınmasında oldukça önemlidir. EBOVH'nin neden olduğu morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gereken kontrol önlemlerini yönlendirmek için bir sürveyans sistemi şarttır. Bir Ebola salgını sırasında kontrol stratejileri arasında proaktif vaka tespiti, temaslı takibi ve yönetimi, defin işlemlerinin güvenli yapılması ve yeni enfeksiyonların önlenmesi yer almaktadır.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Ebola aşısı rVSV-ZEBOV'u (Ervebo®) 19 Aralık 2019 tarihinde onaylamıştır. Bu, Ebola için FDA onaylı ilk aşıdır. Tek doz aşı olarak uygulanan bu aşının, bugüne kadarki en büyük ve en ölümcül Ebola salgınlarına neden olan Zaire EBOV'a karşı güvenli ve koruyucu olduğu tespit edilmiştir.

26 Şubat 2020'de, Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), Zaire EBOV'a maruz kalma potansiyeli olan ABD nüfusundaki 18 yaş üstü yetişkinler

için rVSV-ZEBOV ile maruziyet öncesi profilaksi aşılması tavsiye etmiştir. Bu öneri aşağıdaki yetişkinleri kapsamaktadır:

- Bir EVOVH salgınına müdahale eden veya müdahale etmeyi planlayanlar
- Amerika Birleşik Devletleri'nde canlı EBOV ile çalışan biyogüvenlik düzeyi 4 tesislerinde çalışan laboratuvar çalışanları
- EBOV Tedavi Merkezlerinde [PDF – 1 MB] çalışan sağlık personeli(40-42)

SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA İNFEKSİYONUN ÖNLENMESİ

Sağlık çalışanları EBOVH'li hastalarla ilgilenirken sağlık hizmetiyle ilişkili EBOV enfeksiyonuna maruz kalabilir. Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki 2014 EVH salgını sırasında 8 sağlık çalışanı hayatını kaybetmiş, 2013-2016 Batı Afrika salgını sırasında ise 890'dan fazla sağlık çalışanı enfekte olmuş ve vaka ölüm oranı %57 olmuştur (43). EBOV ile enfekte hastalara bakım vermeden önce, tüm sağlık çalışanları eğitim almalı özellikle kişisel koruyucu ekipmanların uygun şekilde giyilmesi ve çıkarılması konusuna özen gösterilmelidir. Kişisel koruyucu ekipman olarak çift eldiven, önlük; N95 maske ya da hava temizleyici solunum cihazı (PAPR); gözlük, yüz siperi, baş örtüsü ve botları içermelidir. PAPR, vücut sıvılarının aerosollerinin olduğu prosedürler sırasında N95 maskesine tercih edilebilir. N95 maskesine kıyasla PAPR kullanımı sağlık çalışanları için daha rahattır, ancak kontaminasyon riskini artırabilir (43-45).

SONUÇ

EBOVH, hazırlıklı olmadığımız, birçok ihmal edilmiş patojenden sadece bir tanesidir. Ülkemizde EBOV enfeksiyonu ön tanısıyla şüpheli olgular bildirilse de kesin olarak tanı konulan olgu bulunmamaktadır. Şüpheli olguların bir kısmı sıtma tanısı almış olup ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bulaşıcı hastalıklar varlığında, küresel stratejilerin hızlı ve etkili bir şekilde uygulanmalıdır. Bu hedefe ulaşma çabaları sürveyansla başlamalı, hızlı iletişim ve bilgi paylaşımı sağlanmalıdır. Olgular görüldüğünde erken işbirliği, hızlı ve koordineli müdahaleler, toplumun eğitimi, yerel ekiplerin oluşturulması ve sürdürülmesi salgınların yönetiminde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kiley MP, Bowen ET, Eddy GA, et al. Filoviridae: a taxonomic home for Marburg and Ebola viruses?. *Intervirology*. 1982;18(1-2):24-32. doi:10.1159/000149300
2. Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CE, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae. *J Gen Virol*. 2019;100(6):911-912. doi:10.1099/jgv.0.001252
3. Siebert R, Shu HL, Slenczka W, Peters D, Müller G. Zur Ätiologie einer unbekanntenen, von Affen ausgegangenen menschlichen Infektionskrankheit [On the etiology of an unknown hu-

- man infection originating from monkeys]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1967;92(51):2341-2343. doi:10.1055/s-0028-1106144
4. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution. *Adv Virus Res.* 2018;100:189-221. doi:10.1016/bs.aivir.2017.12.002
 5. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H. Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(10):593-606. doi:10.1038/s41579-019-0233-2
 6. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:387-418. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100506
 7. Munster VJ, Bausch DG, de Wit E, et al. Outbreaks in a rapidly changing Central Africa — lessons from Ebola. *N Engl J Med* 2018;379:1198-201.
 8. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog* 2009;5(7):e1000536.
 9. Olival KJ, Hayman DT. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses* 2014;6:1759-88.
 10. Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol* 2015;235:153 – 74.
 11. Hoenen T, Shabman RS, Groseth A, et al. Inclusion bodies are a site of ebolavirus replication. *J Virol.* 2012;86(21):11779-11788. doi:10.1128/JVI.01525-12
 12. Falasca L, Agrati C, Petrosillo N, et al. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death. *Cell Death Differ.* 2015;22(8):1250-1259. doi:10.1038/cdd.2015.67
 13. Jagadesh S, Sevalie S, Fatoma R, et al. Disability Among Ebola Survivors and Their Close Contacts in Sierra Leone: A Retrospective Case-Controlled Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66(1):131-133. doi:10.1093/cid/cix705
 14. Vetter P, Fischer WA II, Schibler M, Jacobs M, Bausch DG, Kaiser L. Ebola virus shedding and transmission: review of current evidence. *J Infect Dis* 2016;214: Suppl 3:S177-S184.
 15. Sissoko D, Keita M, Diallo B, 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;64:513-6.
 16. Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, et al. Resurgence of Ebola virus in Guinea linked to a survivor with virus persistence in seminal fluid for more than 500 days. *Clin Infect Dis* 2016;63:1353-6.
 17. Leligowicz A, Fischer WA 2nd, Uyeki TM, et al. Ebola virus disease and critical illness. *Crit Care.* 2016;20(1):217. Published 2016 Jul 29. doi:10.1186/s13054-016-1325-2
 18. McElroy A. Understanding bleeding in ebola virus disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(1):29-31.
 19. Nicastri E, Kobinger G, Vairo F, et al. Ebolavirus disease: epidemiology, clinical features, management, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33: 953-76.
 20. Shi M, Lin XD, Chen X, et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature* 2018;556:197-202.
 21. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution. *Adv Virus Res.* 2018;100:189-221. doi:10.1016/bs.aivir.2017.12.002
 22. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H. Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:593-606.
 23. Olival KJ, Hayman DT. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses* 2014;6:1759-88.
 24. Frick WF, Kingston T, Flanders J. A review of the major threats and challenges to global bat conservation. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1469(1):5-25. doi:10.1111/nyas.14045
 25. Wonderly B, Jones S, Gatton ML, et al. Comparative performance of four rapid Ebola antigen-detection lateral flow immunoassays during the 2014-2016 Ebola epidemic in West Africa. *PLoS One* 2019;14(3):e0212113.
 26. Tembo J, Simulundu E, Changula K, et al. Recent advances in the development and evaluation of molecular diagnostics for Ebola virus disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2019. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1595592>.
 27. Coarsey CT, Esiobu N, Narayanan R, Pavlovic M, Shafiee H, Asghar W. Strategies in Ebola virus

- disease (EVD) diagnostics at the point of care. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):779-798. doi:10.1080/1040841X.2017.1313814.
28. Shorten RJ, Brown CS, Jacobs M, Rat – tenbury S, Simpson AJ, Mephram S. Diag – nostics in Ebola virus disease in resource – rich and resource-limited settings. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(10):e0004948.
 29. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 2016;374:636-46.
 30. Case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases. Geneva: World Health Organization, August 9, 2014(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/146397/WHO_EVD_CaseDef_14.1_eng.pdf?sequence=1).
 31. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1832-1842. doi:10.1056/NEJMra1901594
 32. Clément C, Adhikari NKJ, Lamontagne F. Evidence-Based Clinical Management of Ebola Virus Disease and Epidemic Viral Hemorrhagic Fevers. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(1):247-264. doi:10.1016/j.idc.2018.10.013
 33. Nicastrì E, Kobinger G, Vairo F, et al. Ebola Virus Disease: Epidemiology, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):953-976. doi:10.1016/j.idc.2019.08.005
 34. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical management of ebola virus dis – ease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 2016;374(7):636-46.
 35. Langer M, Portella G, Finazzi S, et al. Intensive care support and clinical outcomes of patients with Ebola virus disease (EVD) in West Africa. *Intensive Care Med.* 2018;44(8):1266-1275. doi:10.1007/s00134-018-5308-4
 36. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea [published correction appears in *PLoS Med.* 2016 Apr;13(4):e1002009. D'Ortenzio, Eric [corrected to D'Ortenzio, Eric]] [published correction appears in *PLoS Med.* 2016 Jun;13(6):e1002066]. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967. Published 2016 Mar 1. doi:10.1371/journal.pmed.1001967.
 37. PREVAIL II Writing Group, Multi-National PREVAIL II Study Team. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med* 2016;375(15):1448-56.
 38. The PREVAIL II Writing Group for the Multi-National PREVAIL II Study Team. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med* 2016; 375:1448-56.
 39. Bornholdt ZA, Herbert AS, Mire CE, et al. A two-antibody pan-Ebolavirus cock – tail confers broad therapeutic protection in ferrets and nonhuman primates. *Cell Host Microbe* 2019;25(1):49-58.e5.
 40. Brannan JM, He S, Howell KA, et al. Post-exposure immunotherapy for two ebolaviruses and Marburg virus in non – human primates. *Nat Commun* 2019;10: 105.
 41. Bornholdt ZA, Herbert AS, Mire CE, et al. A two-antibody pan-Ebolavirus cock – tail confers broad therapeutic protection in ferrets and nonhuman primates. *Cell Host Microbe* 2019;25(1):49-58.e5.
 42. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 2016;374:1647-60.
 43. CDC Centers for Disease Control and Prevention Guidance for Donning and Doffing Personal Protective Equipment (PPE) during management of patients with Ebola Virus Disease in U.S. Hospitals. Available at: [www.cdc.gov/vhf/ ebola/hcp/ppe-training/index.html](http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/ppe-training/index.html). Accessed March 1, 2019.
 44. Mumma JM, Durso FT, Ferguson AN, et al. Human Factors Risk Analyses of a Doffing Protocol for Ebola-Level Personal Protective Equipment: Mapping Errors to Contamination. *Clin Infect Dis.* 2018;66(6):950-958. doi:10.1093/cid/cix957
 45. Roberts V. To PAPR or not to PAPR?. *Can J Respir Ther.* 2014;50(3):87-90.